Collection **Dépistage et cancer**

Sous la direction de Daniel Serin



Marc Taulelle

Étienne Lemarié

Le dépistage du cancer bronchique

De l'espoir à la réalité



Le dépistage du cancer bronchique : de l'espoir à la réalité

Springer

Paris
Berlin
Heidelberg
New York
Hong Kong
Londres
Milan
Tokyo

Marc Taulelle
Étienne Lemarié

Le dépistage du cancer bronchique :

de l'espoir à la réalité



Marc Taulelle
Unité de pneumologie
Hôpital privé Les Franciscaines
30029 Nîmes

Étienne Lemarié
Service de pneumologie,
Inserm U618, IFR 135,
CHU Bretonneau,
37004 Tours

ISBN : 2-287-22086-0

Imprimé en France

SPIN : 11011552

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché

Liste des auteurs

Christian BRAMBILLA	Département de médecine aiguë spécialisée CHU de Grenoble BP 217 38045 Grenoble
Élisabeth BRAMBILLA	Département d'anatomie et cytologie pathologique CHU de Grenoble BP 217 38045 Grenoble
Catherine BEIGELMAN-AUBRY	Service de radiologie polyvalente diagnostique et interventionnelle Hôpital Pitié-Salpêtrière 83, boulevard de l'Hôpital 75013 Paris
Thierry BLANCHON	Inserm U444, faculté de médecine Saint-Antoine 27, rue Chaligny 75571 Paris
Jean-Pierre DAURÈS	CHU Caremau de Nîmes Département de la formation médicale Bâtiment polyvalent Place du Pr Robert Debré 30029 Nîmes Cedex 9 Équipe de recherche en épidémiologie biostatistique Institut universitaire de recherche clinique 641, avenue du Doyen G. Giraud 30093 Montpellier

Samia DIAB
Unité sommeil et respiration-Insuffisance chronique-Pneumologie
CHU de Grenoble
BP 217
38045 Grenoble

Antoine FLAHAUT
Inserm U444, faculté de médecine Saint-Antoine
27, rue Chaligny
75571 Paris

Philippe GRENIER
Service de radiologie polyvalente diagnostique et interventionnelle
Hôpital Pitié-Salpêtrière
83, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

Sylvie LANTUEJOUL
Pathologie cellulaire
CHRU hôpital Albert Michallon
Inserm 9924
BP 217
38043 Grenoble Cedex

Étienne LEMARIE
Service de pneumologie
Inserm U618, IFR 135,
CHU Bretonneau
37004 Tours

Denis MORO-SIBILOT
Groupe de recherche sur les cancers bronchiques
Inserm EA9924
DMAS pneumologie
BP 217
38043 Grenoble Cedex 9

Christophe RASPAUD
Clinique Pasteur
3, avenue Sans
Pavillon le Moulin
31300 Toulouse

Marc TAULELLE
Unité de pneumologie
Hôpital privé Les Franciscaines
30029 Nîmes

Jean-Michel VERGNON
Service de pneumologie et d'oncologie thoracique
Hôpital Nord
CHU de Saint-Étienne
42055 Saint-Étienne Cedex

Sommaire

Remerciements

Aux auteurs de ces chapitres,
Votre expertise était essentielle à cet ouvrage.
Vous avez accepté avec enthousiasme d'apporter votre contribution.
Un grand merci.

Étienne Lemarié ***Marc Taulelle***

Préface

P. Astoul

Les cancers bronchiques, essentiellement liés au tabac, sont la principale cause de décès (25 000 chaque année en France) par cancer. Le pronostic de cette maladie est étroitement lié à son stade et si la survie globale est faible (moins de 10 % à 5 ans), elle dépasse 70 % à cinq ans pour les formes opérées au stade I. En outre, un cancer bronchique diagnostiqué de manière fortuite chez un patient asymptomatique à une meilleure survie que pour un malade symptomatique. Ces observations montrent tout de l'intérêt du dépistage du cancer bronchique, objet de cet ouvrage clair et pragmatique.

Une question évidente pointe toutefois à la lumière des études antérieures concernant cette thématique. Le dépistage de masse réduit-il la mortalité spécifique de la maladie ?

À la différence des tumeurs mammaires ou colorectales, le dépistage des cancers bronchiques n'a pas à ce jour démontré un tel impact sur la mortalité. Les vieilles études concernant la radiographie thoracique et l'analyse de la cytologie de l'expectoration avaient d'ailleurs conduit l'*American Thoracic Society* à ne pas recommander un tel dépistage de masse.

À l'aube de ce XXIe siècle cependant des progrès considérables ont été faits dans la connaissance des facteurs de risque du cancer bronchique tant sur le plan épidémiologique, que clinique ou biologique (marqueurs moléculaires). La mise en évidence de ces facteurs permet de dégager une population autour de laquelle doit être mis en œuvre l'arsenal de dépistage afin de démonter son efficacité. C'est tout l'intérêt de cet ouvrage que de présenter les nouveaux outils de dépistage afin de mieux cerner leur pertinence au sein d'une stratégie optimale.

Un test de dépistage doit être économique, non invasif avec une sensibilité et une spécificité élevées. À ce titre, il permet d'entrevoir la frontière floue entre dépistage proprement dit (sous-tendu par la notion de cohorte) et diagnostic précoce (où la notion d'individu est au premier plan). Tenant compte de cette donnée, la notion de « population à risque » se détache de celle de « sujet à risque » et si l'on peut concevoir l'utilisation de l'imagerie comme partie intégrante de cette conduite

de dépistage, les nouvelles techniques d'endoscopie ne peuvent être réservées qu'à des individus « ciblés ».

Ce livre a pour objectif de faire une mise au point sur ces deux volets du dépistage. La première partie prend en considération la notion de cohorte proprement dite et l'intérêt du dépistage par scanner spiralé à la lumière des diverses études réalisées dans ce domaine ou en cours comme le protocole Depiscan en France. Ce dépistage radiologique induit la notion pragmatique de conduite à tenir devant un nodule pulmonaire et du choix de la meilleure stratégie sous-tendue par la notion de probabilité de la malignité et les dimensions du nodule. Des chapitres dédiés à ce sujet ressort que, dans le cadre du dépistage, la prévalence de cancer d'un nodule détecté de moins de 5 mm, entre 5 et 10 mm, et supérieur à 10 mm de diamètre est respectivement de 0,1-1 %, inférieur à 10 %, et entre 30-80 % ce qui rend la stratégie diagnostique liée essentiellement à la taille du nodule. La deuxième partie s'adresse aux anomalies génétiques ou épigénétiques regroupées sous le terme de biomarqueurs. Leur mise en évidence peut potentiellement offrir des possibilités de diagnostic et *de facto* de prise en charge précoce de lésions pré-néoplasiques d'évolution non connue. Le rappel, utile pour le médecin non spécialisé dans ce domaine, des gènes et molécules impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire permet d'appréhender les applications pratiques potentielles de telles méthodes de détection de la maladie cancéreuse ou de sujets à très haut risque de cancer bronchique. En association avec l'endoscopie bronchique par autofluorescence, ces techniques contribuent au diagnostic de maladies cancéreuses précoces pré-invasives ou micro-invasives et à leur prise en charge.

Le dépistage du cancer bronchique, sujet sensible, est à la lumière des techniques innovantes de nouveau au premier plan. La place de ces techniques doit cependant être clairement codifiée à la lumière d'études qui permettront de les crédibiliser. La preuve doit être apportée en outre, une fois leur place stratégique définie, qu'elles ont un impact sur la mortalité spécifique du cancer bronchique. Ce livre est une excellente présentation des outils à disposition dans le cadre de cette problématique et induira réflexion et décision appropriées sur un sujet difficile.

Dépistage du cancer du poumon

J.-P. Daurès

Introduction

En France, les données du Réseau national des registres de cancer conduit à une estimation du nombre de cas masculins de cancer du poumon invasif de 23 155 en 2000, avec un taux d'incidence de 81,2/100 000. L'incidence standardisée sur la population européenne est de 74,7/100 000. C'est le deuxième cancer masculin après celui de la prostate. Chez les femmes, à partir des mêmes sources, l'incidence était de 4 614 cas en 2000, le taux d'incidence de 15,3/100 000 et, après standardisation sur la population européenne, de 12,2/100 000. En Europe[1], le nombre de décès masculins dus au cancer du poumon constaté en 2000 était de 139 838, soit 23 922 décès par cancer du poumon de moins que le nombre attendu à partir des données d'avant 1985. La diminution du nombre de décès est de 15 %, les seuls pays où il y a eu une augmentation des décès sont la France (+ 2 %), la Grèce, l'Espagne et le Portugal. Chez les femmes, contrairement aux hommes, le nombre de décès par cancer du poumon observé en 2000 a été supérieur de 10 613 cas au nombre de décès attendus (33 533), soit 44 146. Cette augmentation a été de 32 % et cette croissance a été observée dans tous les pays. La lutte contre le tabagisme semble expliquer l'effet positif obtenu chez les hommes.

L'épidémiologie du cancer du poumon (1) peut être résumée de la manière suivante : les causes sont essentiellement environnementales, les variations individuelles étant dues à la susceptibilité à des carcinogènes respiratoires, divers agents en cause (tabac, amiante, gène…) pouvant entrer en interaction. Les éléments fondamentaux sont que les fractions étiologiques (part de cancer du poumon expliqué) sont les suivantes : tabagisme actif (90 %), exposition professionnelle (9 %-15 %), exposition au radon (10 %), pollution atmosphérique (de 1 à 2 %) (avec interaction entre certains agents).

1- Dix pays européens : Royaume-Uni, Finlande, Pays-Bas, Luxembourg, Autriche, Islande, Portugal, Espagne, France, Grèce.

Les points essentiels sont que le tabagisme actif a une action qui a évolué au cours du temps, car des changements sont intervenus rapidement dans le contenu des cigarettes. À la cessation du tabagisme, le retour à un risque égal à 1 se fait tardivement, et le plus souvent il n'atteint pas le risque des non-fumeurs. Le tabagisme passif serait responsable d'un nombre de décès non négligeable (3 000 par an) aux États-Unis. Cependant, ce risque est difficile à estimer car les quantités sont faibles et la puissance des études aussi.

D'un point vue histologique, il y a une augmentation des adénocarcinomes, vraisemblablement due au changement de contenu des cigarettes.

Les facteurs protecteurs suspectés sont essentiellement les antioxydants, mais sous forme alimentaire (fruits, légumes). Les résultats des essais randomisés utilisant des bêta-carotènes ou des rétinoïdes en chimioprévention n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. On trouve même des effets inverses, y compris sur la mortalité.

Les expositions environnementales, professionnelles ou non (radon, amiante, diesel, nickel, pollution de l'air), sont incriminées et souvent entrent en interaction avec le tabagisme (c'est notamment le cas pour l'amiante et le radon). Des facteurs génétiques de prédisposition sont évoqués, mais méritent d'être confirmés.

En conclusion de l'épidémiologie, il est évident que la stratégie la plus efficace pour éviter les cancers est la prévention dite primaire chez les jeunes.

Le dépistage de masse organisé

Les principes de base sont liés à la population et à l'outil de dépistage. Les caractéristiques de la population sont les suivantes : population à bas risque, tranche d'âge limitée (efficacité). Les méthodes de dépistage doivent être simples, efficaces, fiables, acceptables pour la population et pour le système de soins, c'est-à-dire : interprétation des images et des résultats (« limiter les faux positifs »), répétition des examens de dépistage (fréquence à trouver), nombre de lectures, autres examens, conséquences sur le suivi et les traitements, seuils d'images retenus (limités en valeurs supérieures), conséquences en matière de diagnostic, conséquences sur les faux positifs, sur les faux négatifs, sur la VPP de l'examen de diagnostic, adhérence de la population.

L'outil de dépistage doit avoir les caractéristiques suivantes : simple à réaliser, facilement acceptable, sans danger, peu onéreux, facile à interpréter, efficace (bonne sensibilité et bonne spécificité).

L'objectif est unique : diminuer la mortalité par cancer du poumon. Les caractéristiques de la maladie sont la fréquence, la gravité, l'histoire naturelle connue et longue, le fait que la précocité du diagnostic peut se traduire par le gain obtenu en termes de survie grâce à des thérapeutiques adaptées.

Quelle place pour le cancer du poumon dans les dépistages de masse organisés ?

Le cancer du poumon a la caractéristique d'être causé à plus de 90 % par le tabagisme actif et, si l'on admet l'effet du tabagisme passif, ce chiffre est supérieur. C'est une spécificité assez unique (avec l'alcool pour d'autres pathologies) dans l'étiologie des cancers fréquents. On peut donc d'emblée s'interroger sur le bien-fondé d'un dépistage de masse organisé au sens précédent du terme pour ce cancer. De plus, compte tenu de l'identification du facteur principal, l'action de santé publique la plus pertinente est, bien entendu, la prévention par suppression ou diminution très importante de cette consommation.

Cependant, en attendant les résultats de la prévention primaire, on doit se poser la question du dépistage. La base de dépistage étant la population à risque normal (ce qui signifie que l'on stratifie la population en différents risques déterminé par un seuil), comment va-t-on définir ce seuil ?

Une fois ce seuil défini, il faut faire un choix stratégique entre plusieurs possibilités :
– soit on considère qu'il suffit de faire un diagnostic précoce dans le groupe situé au-dessus du seuil ;
– soit on considère qu'il faut à la fois faire un dépistage de masse organisé dans le groupe au-dessous du seuil et un diagnostic précoce dans le groupe au-dessus du seuil (c'est finalement le choix fait pour le cancer du sein et le cancer du côlon).

Le choix est fondamental parce qu'il est étroitement lié à la réussite de cette action de santé publique et qu'il détermine de manière très forte les ressources mobilisées à cette fin.

En pratique, si on est dans une logique de diagnostic précoce dans un groupe à risque, tous les examens utilisables au bon moment peuvent l'être, donc on recherche à éliminer un faux négatif à « n'importe quel prix ». Cela n'est acceptable que si le seuil est suffisamment élevé pour que le groupe concerné soit de taille « raisonnable » par rapport aux examens réalisés, au gain en termes de survie, aux coûts et aux conséquences de ces examens. En pratique, le groupe doit être à la fois de taille suffisante et de risque élevé, voire très élevé.

Si l'on choisit la solution du dépistage de masse organisé dans le groupe à bas risque, les règles citées précédemment doivent être respectées, ce qui suppose que l'effet sur la mortalité dans la population concernée a été prouvé.

Si l'on choisit la solution du diagnostic précoce dans un groupe à haut risque, les règles citées précédemment doivent être respectées, et cela suppose que l'effet sur la mortalité de toute la population (même celle à bas risque) sera positif. Cela implique que l'on a bien ciblé ce groupe et qu'il représente la source essentielle des décès.

Quand à une solution intermédiaire associant dépistage de masse organisé dans le groupe à bas risque et diagnostic précoce dans le groupe à haut risque, elle est la synthèse de ce qui précède, en sachant que, en pratique, les spécialistes font du diagnostic précoce chez les « gros fumeurs ». On est donc ramené au dépistage de masse organisé dans le groupe à bas risque.

Ces choix sont très dépendants de l'efficacité des méthodes thérapeutiques dont nous disposons puisqu'on suppose que, dans le groupe où l'on fait un dépistage de masse organisé, on peut transformer une avance au diagnostic en termes de gain en mortalité cumulée. Donc les méthodes thérapeutiques les plus performantes selon les recommandations internationales devront pouvoir être mises en place rapidement et complètement.

D'après Naruke *et al.* (2) et Moutain *et al.* (3), la survie à soixante mois par stade est la suivante (après résection) : stade 0 (100 %) ; stade 1 (68,5 %) ; stade 2 (46,9 %) ; stade 3A (26,1 %) ; stade 4 (11,2 %) ; stade 3B (9 %). Donc la survie décroît rapidement en fonction du stade et, pour être efficace, le dépistage devra permettre de prendre en charge un cancer du poumon à un stade 0 ou à un stade 1 par transfert d'un nombre important de tumeurs détectées habituellement à des stades supérieurs ou égaux à 2.

Les études de dépistage dans la littérature

Nous nous limiterons aux études randomisées (4) comparant la radiographie pulmonaire à la radiographie associée à la cytologie des crachats.

Le Memorial Lung Project randomise deux attitudes : radio pulmonaire annuelle *versus* radio pulmonaire annuelle associée à la cytologie des crachats tous les quatre mois.

Le Mayo Lung Project sélectionne les sujets par radio thoracique et cytologie des crachats et, pour les sujets dont les deux examens sont négatifs, randomise entre radio thoracique annuelle et cytologie des crachats tous les quatre mois pendant six ans, *versus* radio thoracique annuelle et cytologie des crachats à la demande du médecin ou du patient (donc sans effort de compliance).

L'étude tchécoslovaque sélectionne les patients comme dans les précédentes études, puis randomise les patients négatifs entre un groupe avec radio thoracique annuelle et cytologie des crachats tous les six mois pendant trois ans et un groupe sans dépistage pendant trois ans (avec cytologie à trois ans).

L'étude londonienne randomise deux groupes : radio pulmonaire tous les six mois pendant trois ans *versus* radio pulmonaire à la fin des trois ans.

Les résultats de ces quatre études ont été les suivants : l'étude du Memorial Lung Project concerne près de 5 000 sujets par bras et les survies à cinq ans, ainsi que le nombre de décès par cancer du poumon, sont pratiquement identiques dans les deux bras. À huit ans, la survie dans les deux groupes est pratiquement identique.

Le Mayo Clinic Project concerne 4 618 sujets dans le bras avec cytologie programmée contre 4 593 sujets dans l'autre bras. Les sujets sont des hommes de plus de 45 ans ayant fumé plus de vingt cigarettes par jour l'année précédant l'inclusion. Le dépistage a duré six années et il y a eu trois années de suivi. Il n'y a pas de meilleur stade au diagnostic ni de meilleure résécabilité dans le groupe dépisté. La survie est meilleure dans le groupe témoin ! Les résultats sont la conséquence de biais, notamment de contamination, et d'une insuffisance de puissance compte tenu de l'hétérogénéité des fumeurs (la puissance est de 80 % si on veut mettre en

évidence une diminution de 10 % de mortalité). Cette étude met en évidence clairement la nécessité de bien cibler la population qui relèvera du dépistage.

L'étude tchécoslovaque a duré six années et a inclus respectivement 3 172 personnes dans le groupe dépisté et 3 174 personnes dans le groupe témoin. La survie est supérieure à cinq ans dans le groupe témoin (mais il y a le biais d'avance au diagnostic), la mortalité relative est plus élevée de 27 % dans le groupe dépisté par rapport au groupe non dépisté, mais cela n'est pas significatif.

Dans l'étude londonienne, la mortalité pour mille personnes/années est de 2,1 dans le groupe dépisté contre 2,4 dans le groupe témoin.

Finalement, aucun de ces essais randomisés ne montre de gain réel en termes de survie.

Les raisons possibles de l'absence de gain

Le biais de l'avance au diagnostic est toujours présent. Le biais de sur-diagnostic existe aussi, au même titre que pour tous les cancers (entre 0,8 % et 1 % d'après les études américaines). Les cancers induits par les irradiations peuvent toujours exister, mais les modélisations aboutissent à des chiffres très faibles et probabilistes (1 rad pourrait conduire au maximum à 1 décès par cancer induit pour mille personnes irradiées et avec un délai de dix à quarante ans).

Devant ce constat, d'autres études ont été mises en place en utilisant le scanner hélicoïdal à faible dose. On en distingue neuf (4), auxquelles on doit ajouter l'étude française Depiscan (5). Cette dernière est la phase préliminaire à un vaste essai randomisé qui vise à évaluer le dépistage broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal multibarettes à faible dose.

Le scanner hélicoïdal est comparé à la radiographie thoracique dans un groupe de mille fumeurs et ex-fumeurs de plus de 50 ans suivis pendant deux ans. L'étude prend en compte la qualité de vie, ainsi que l'aspect médico-économique, et elle concerne quatorze centres hospitaliers français.

L'étude internationale Spore concerne des sujets à très haut risque. Cette méthode de dépistage paraît prometteuse au sens de la détection de très petits cancers, avec le risque de détecter un grand nombre de faux positifs. Donc, il faut continuer les recherches avec cet outil dans le groupe à haut risque. Mais ceci relève du diagnostic précoce et les questions fondamentales précédemment soulevées restent posées.

Discussion et conclusion

La difficulté de dépistage de masse organisé de cancer du poumon repose sur la spécificité de ce cancer, c'est-à-dire l'existence d'un seul facteur de risque principal (et de quelques autres qui entrent en interaction avec lui).

Il est bien évident que l'action fondamentale à mener est la suppression ou la diminution très forte de la consommation de tabac, mais, qu'en attendant les résultats de cette action de santé publique visant à changer les comportements, la

question du dépistage de masse organisé ou du diagnostic précoce dans un groupe à haut risque se pose.

La radiographie associée à l'analyse cytologique des crachats ne semble pas être source de gain en termes de mortalité cumulée, donc les spécialistes envisagent d'utiliser des technologies plus pointues (scanner hélicoïdal, bronchoscopie fluorescence, MOAB dans les crachats, thérapie génique…)

On est donc en présence d'examens de dépistage qui n'ont plus les caractéristiques de ces examens et qui sont des examens de diagnostic précoce. De ce fait, on doit s'interroger sur les choix à faire, tels qu'ils ont été analysés précédemment : à quel seuil de consommation de tabac le risque est-il suffisamment élevé pour qu'au-delà de ce seuil le diagnostic précoce puisse être réalisé, afin que les résultats obtenus soient suffisamment importants pour qu'il y ait un gain en termes de survie dans toute la population de fumeurs, cela avec un rapport coût-efficacité par année de vie gagnée acceptable pour notre système de soins ?

À ce jour, le dépistage de masse organisé du cancer du poumon, avec la méthodologie utilisée pour le cancer du sein et le cancer du côlon, par exemple, n'a pas fait la preuve de son efficacité ; c'est pour cela que nous devons réfléchir et évaluer une autre solution telle que celle du diagnostic précoce dans un groupe à haut risque, sans oublier que l'on attend des gains en termes de survie dans toute la population concernée.

Références

1. Alberg AJ, Samet JM (2003) Epidemiology of lung cancer. Chest, Jan 123 (1 Suppl.): 21S-49S
2. Naruke T, Kuruosishi T, Suzuk T, Ikeda S (1993) Comparative study of survival of screen detected compared with symptom detected lung cancer cases. Semin Surg Oncol 9: 80-4
3. Mountain C (1997) Revision in the international system for staging lung cancer. Chest 111: 1710-7
4. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC *et al.* (2003) Screening for lung cancer. A review of the current literature. Chest 123: 72S-82S
5. Blanchon T, Lukasiewiez E, Lemarié *et al.* (2002) Depiscan, un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner hélicoïdal à faible dose. Rev Mal Respir 19, 701-5

Dépistage du cancer bronchique par scanner spiralé

É. Lemarié, T. Blanchon et A. Flahault

Il n'existe aucune méthode reconnue pour le dépistage du cancer bronchique. Pourtant, il y a de bonnes raisons de penser qu'un dépistage précoce est susceptible d'améliorer son pronostic effroyable. C'est, en effet, le cancer le plus meurtrier chez l'homme. En progression constante chez la femme, son incidence a triplé ces vingt dernières années. En France, 27 743 nouveaux patients ont été recensés en 2000 : 27 164 sont décédés en quelques mois malgré de significatifs progrès thérapeutiques depuis vingt ans. La survie à cinq ans n'était que de 10 % (1). Les symptômes ne sont pas spécifiques. Ils apparaissent à un stade souvent avancé et, dans 80 % des cas, il existe déjà des métastases. Or dans les séries chirurgicales, 80 % des tumeurs T1 N0 (tumeurs de moins de 3 cm de diamètre sans ganglion envahi) peuvent être guéries par résection chirurgicale. Mais les séries chirurgicales de tumeurs de stade I ne sont pas des séries de tumeurs issues du dépistage et les résultats ne sont pas extrapolables. Seul, le Japon a institué un dépistage à grande échelle depuis quelques années, mais le recul est encore insuffisant pour évaluer la survie de ces patients ainsi détectés (2, 3). Là encore, il ne s'agit pas d'études randomisées.

Le bénéfice d'un test de dépistage est évalué dans deux domaines. Tout d'abord, il faut qu'il bénéficie aux patients qui ont la maladie, en particulier en matière de durée de survie. Pour prolonger la survie, le test de dépistage doit être capable de détecter la maladie à un moment où le traitement appliqué va modifier son histoire naturelle. En second, le test de dépistage ne doit pas être dangereux. Il ne doit pas engendrer de nombreux faux positifs à l'origine d'angoisse et d'explorations invasives. Enfin, ce test de dépistage doit être économiquement acceptable pour l'ensemble de la population quand il bénéficie à une tranche particulière de la population générale, ici des fumeurs.

Données de la littérature concernant la radiographie de thorax et l'examen des expectorations

Les seules données dont nous disposons aujourd'hui concernent le dépistage par radiographie thoracique et par cytologie de l'expectoration. Dans les années soixante-dix, le dépistage du cancer bronchique par la radiographie pulmonaire et/ou la cytologie de l'expectoration a été évalué par quatre grandes études randomisées comportant chacune 10 000 sujets. Trois études étaient nord-américaines : le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Lung Cancer screening Program, le Johns Hopkins Lung Project et le Mayo Lung Project. Une étude était européenne : la Czechoslovak Lung Study. Les études du MSKCC et du Johns Hopkins comparaient radiographie de thorax seule contre radiographie, plus cytologie de l'expectoration. Dans ces deux études, il n'y avait aucune différence dans le nombre des cancers détectés, la fraction des cancers résécables et la mortalité spécifique par cancer (4-6). La cytologie classique de l'expectoration n'apportait aucun bénéfice.

Le Mayo Lung Project avait pour but d'évaluer l'impact de la radiographie de thorax combinée à la cytologie de l'expectoration (7). Chez les 10 933 sujets inclus, ont été détectés 91 cancers prévalents (0,83 %). Les sujets négatifs ont ensuite été randomisés entre radiographie et cytologie tous les quatre mois durant six ans, *versus* radiographie et cytologie annuelles. Un cancer a été détecté plus souvent dans le groupe « quatre mois » (205 cas) que dans le groupe annuel (160 cas). Toutefois, la mortalité spécifique n'était pas différente entre les deux groupes : 3,2 pour 1 000 personnes par année dans le groupe « quatre mois » contre 3,0 pour 1 000 dans le groupe annuel. Une analyse de la même cohorte, quinze ans plus tard, n'a pas montré de différence : respectivement 4,4 pour 1 000 personnes par année contre 3,9 (8).

Dans la Czechoslovak Lung Study, les sujets étaient randomisés entre radiographie de thorax et cytologie des expectorations tous les six mois contre un screening initial et trois ans plus tard. Les résultats ont été similaires à ceux du Mayo Lung Project : plus de cancers détectés dans le bras « six mois » (39 cas contre 27), incluant un plus grand nombre de stades I (20 contre 10), mais pas de différence dans la mortalité spécifique (9, 10).

En conclusion, ces quatre études n'ont pas permis de montrer un gain sur la mortalité spécifique, en sachant qu'aucune d'entre elles n'a comporté véritablement un bras contrôle sans aucune intervention. Ces études ont été l'objet d'intenses controverses. C'est pourquoi le NCI a inclus dans son programme PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian*), une réévaluation de la radiographie de thorax (11, 12). Les résultats ne sont pas encore connus.

La tomodensitométrie

Les progrès du scanner permettent une meilleure détection et une meilleure caractérisation des nodules pulmonaires grâce à la possibilité qu'ont les nouveaux appareils de réaliser un échantillonnage de l'ensemble du volume pulmonaire au cours d'une simple inspiration profonde. Le balayage hélicoïdal introduit il y a quelques années, et plus récemment les scanners à multidétecteurs, représentent des avancées technologiques essentielles qui ont permis de progresser dans l'exploration du parenchyme pulmonaire, non seulement en termes de rapidité, mais aussi en termes de qualité, en s'affranchissant des artefacts cinétiques d'origine respiratoire et cardiaque. Ces progrès dans la détection permettent, en outre, et sans diminution des performances, d'abaisser notablement la dose de rayons X nécessaire : un examen de dépistage correspond à l'irradiation d'environ dix clichés thoraciques, un cliché thoracique correspondant lui-même à 25 % de l'irradiation naturelle annuelle. Il est ainsi possible de détecter des nodules millimétriques au prix d'un risque radique très faible, alors que la radiographie thoracique n'est performante qu'à partir de 20 mm. Cependant, si le scanner a aujourd'hui une sensibilité très élevée, il a, par contre, une spécificité faible. Hormis les cas, assez rares, où les nodules ont des aspects permettant d'affirmer leur bénignité (calcifications massives, association de graisse et de calcifications) ou leur malignité (contours spiculés), les deux seules façons de juger de la nature d'un nodule sont la taille et son évolution. L'évolutivité est mieux appréciée par des méthodes de calcul volumique en remplacement des méthodes de calcul de surface.

Plusieurs études récentes de cohortes, sans groupe contrôle, ont permis d'évaluer le scanner à faible dose. Les résultats figurent dans le tableau I.

Tableau I - Dépistage par scanner hélicoïdal à faibles doses.

Auteurs Année (référence)	*Intervalle des examens mois*	*Nombre de sujets n (%)*	*Mode de dépistage n (%)*	*Nodules n (%)*	*Cancers bronchiques n (%)*	*Stade 1 %*
Sone, 2001	12	5 483	LCDT prévalent	279 (5,1)	22 (0,4)	100
(3)		8 303	LCDT incident	309	37 (0,6)	86
Sobue, 2002	6	1 611	RT prévalente	55 (3,4)	5 (0,3)	60
(2)		7 891	RT incidente	202	3 (0,2)	0
		1 611	LCDT prévalent	186 (11,5)	13 (0,8)	77
		7 891	LCDT incident	721	19 (0,2)	79
Nawa, 2002	12	7 956	LCDT prévalent	2 099 (26,4)	36 (0,5)	86
(13)		5 568	LCDT incident	NR	4 (0,1)	100
Henschke, 1999	12	1 000	RT prévalente	68 (6,8)	7 (0,7)	
(14, 15)		1 000	LDCT prévalent	237 (23,7)	31 (3,1)	85
		1 184	LCDT incident	40 (3,4)	9 (0,9)	67
Jett, 2004	12	1 520	LCDT prévalent	782 (51,4)	27 (1,8)	68
(16, 17)			LCDT incident à 5 ans	3 356	33	71
Diederich, 2002 (18)		817	LCDT incident	350 (43)	11 (1,3)	58

RT = radiographie de thorax; LDCT = scanner hélicoïdal à faibles doses; NR = non rapporté.

Les Japonais ont été les premiers à introduire en pratique et de façon massive le scanner comme méthode de dépistage du cancer bronchique. Il s'agit de grandes séries, mais aucune n'est randomisée. Ils ont montré la grande sensibilité de ce scanner, capable de détecter des cancers à des stades précoces, dont le diamètre moyen est inférieur à 20 mm. Trois grandes séries japonaises (2, 3, 13) ont inclus hommes et femmes de plus de 40 ans, fumeurs et non fumeurs. Sur un total de 15 050 scanners initiaux, 993 (6,6 %) montraient des anomalies, parmi lesquelles 71 cancers furent identifiés. Dans ces trois études, la prévalence du cancer bronchique a été de 0,4 %, 0,5 % et 0,8 % et l'incidence de 0,1 %, 0,2 % et 0,6 %. Le taux de stade 1 était de 77 à 100 % (2, 3, 13).

Dans l'étude ELCAP (*Early Lung Cancer Action Program*), 1 000 sujets volontaires, âgés d'au moins 60 ans, fumeurs ou anciens fumeurs d'au moins 10 paquets-années, ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire et d'un scanner hélicoïdal à faible dose. Lors du scanner initial, 1 à 6 nodules pulmonaires non calcifiés ont été détectés chez 233 sujets. Seulement 33 l'avaient été par la radiographie. Le diagnostic de cancer a été retenu chez 27 sujets dont 23 cancers de stade 1 et 26 résécables, soit une prévalence du cancer bronchique de 2,7 % par scanner, contre 0,7 % par la radiographie (14). Après un an de suivi, des nodules pulmonaires non calcifiés ont été détectés chez 4 % des sujets inclus dont 1,1 % de nodules malins et 1 % de cancers stade Ia (15).

Le New Mayo Lung Project a été mis en place en 1999 pour évaluer le dépistage par le scanner à faible dose et la cytologie de l'expectoration. Il s'agissait de femmes et d'hommes de plus de 50 ans, ayant un passé tabagique d'au moins 20 paquets-années (61 % de fumeurs actuels et 39 % d'anciens fumeurs). Un an après, au moins un nodule pulmonaire non calcifié de plus de 3 mm de diamètre était détecté chez 51 % des 1 520 sujets inclus dans l'étude, 785 hommes et 735 femmes, de plus de 50 ans, fumeurs ou ex-fumeurs. Il s'agissait d'un cancer chez 1,8 % des personnes incluses (16). Nous disposons des résultats à cinq ans (17). Les scanners répétés ont été pratiqués chez 98 % des sujets à un an, 96 % à deux ans, 95 % à trois ans et chez 819 sujets à quatre ans. Au total, 3 356 nodules ont été découverts : 61 % étaient de moins de 4 mm, 34 % de 4 à 7 mm, 5 % de 8 à 20 mm. 63 cancers bronchiques ont été découverts chez 63 sujets : 30 cancers prévalents, 30 cancers incidents et 3 dans l'intervalle. Le scanner a découvert 60 cancers, et l'examen cytologique de l'expectoration 3 cancers. Le diamètre moyen des tumeurs prévalentes était de 15 mm contre 11 mm pour les nodules incidents. 8 cancers étaient à petites cellules. 68 % des cancers prévalents et 71 % des cancers incidents étaient des carcinomes non à petites cellules de stade 1. 53 résections ont été pratiquées : 43 lobectomies, 8 wedges et 2 segmentectomies. 12 patients ont été opérés pour des tumeurs bénignes. Au total, 42 patients sont morts, dont 11 du fait de leur cancer bronchique.

En Allemagne, les résultats de Diederich sont similaires à ceux du Mayo Lung Project (18). Sur les 817 sujets inclus, fumeurs de plus de 20 paquets-années, 350 (43 %) avaient des nodules sur le scanner initial. Parmi ceux-ci, 29 sujets ont eu une biopsie d'un nodule : 10 cancers ont été diagnostiqués, auxquels il faut ajouter un cancer diagnostiqué dans l'intervalle.

Le rapport bénéfice-risque du dépistage du cancer bronchique par le scanner n'a jamais été évalué, sauf sous la forme de modèles mathématiques (19, 20, 21). Pourtant, sa pratique chez les fumeurs de plus de 50 ans tend à se généraliser, en l'absence d'évaluation scientifique, en Asie, aux États-Unis et en Europe. Au Japon, il est même devenu une pratique systématique. Les anomalies détectées engendrent des examens complémentaires invasifs (endoscopie bronchique, ponction transthoracique, résection chirurgicale des nodules) pour préciser le diagnostic. Ils engendrent de l'angoisse chez le patient. En novembre 2000, Édouard Patz soulignait l'urgence que « des études bien conçues soient conduites à leur terme, analysées et validées avant qu'un programme de dépistage de masse ne soit mis en œuvre » (22, 23).

Plusieurs essais randomisés sont en préparation en Europe et aux États-Unis, pour évaluer l'impact sur la mortalité spécifique, du dépistage du cancer bronchique par scanner hélicoïdal à faible dose. Aux États-Unis, le National Lung Screening Trial (NLST) a débuté en novembre 2002 et inclura 40 000 sujets, fumeurs ou ex-fumeurs randomisés en deux groupes, l'un bénéficiant d'un scanner hélicoïdal annuel durant trois années consécutives et l'autre bénéficiant d'une radiographie thoracique. Le NLST est sponsorisé conjointement par le National Cancer Institute (NCI) et l'American College of Radiology Imaging Network (ACRIN).

En France, le programme Depiscan, né d'une collaboration entre l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la Société française de radiologie (SFR) et la Société de pneumologie de langue française (SPLF), est la phase pilote d'un vaste essai randomisé. Cette étude, d'une durée de deux ans, a débuté en octobre 2002. Elle est construite sur un modèle similaire à celui du NLST. Son objectif principal est de tester la faisabilité d'une étude randomisée (scanner *versus* radiographie thoracique) auprès de 1 000 fumeurs ou ex-fumeurs de plus de 50 ans suivis pendant deux ans. Le recrutement des sujets est assuré par 130 médecins généralistes autour de 14 centres hospitaliers universitaires et généraux, ainsi que par des centres privés, répartis sur le territoire français. L'évaluation concerne les aspects relatifs à la sécurité des patients, à l'impact du dépistage sur leur qualité de vie et sur leur consommation de tabac, ainsi que les aspects médico-économiques. En septembre 2004, 784 sujets étaient randomisés, et 485 formulaires de radiologies avaient été saisis. Il s'agissait d'une population de gros fumeurs, en moyenne plus de 30 paquets-années. Dans le bras scanner, 49,8 % des sujets avaient des nodules, soit un pourcentage voisin de celui du Mayo Lung Project (51,4 %) ou de l'étude de Diederich en Allemagne (43, %). Dans ces trois études, des scanners multicoupes ont été utilisés. Ces pourcentages de nodules sont supérieurs à celui de l'étude ELCAP (23,7 %) où un scanner monocoupe avait été utilisé et dans laquelle le nombre de nodules inférieurs à 5 mm était moins important. Parmi ces nodules de moins de 5 mm, il n'existe pratiquement pas de cancer. C'est pourquoi tout le monde s'accorde pour ne pas les considérer comme suspects : ils ne justifient pas de suivi (tableau II).

Cette étude Depiscan de faisabilité a pour but de préparer au mieux un vaste essai (40 000 sujets) d'une durée de cinq ans pour les inclusions et douze ans pour le suivi visant à évaluer l'efficacité, les risques et les coûts induits par cette stratégie

Tableau II - Protocole Depiscan. État des lieux au 15 septembre 2004.

Nombre de sujets inclus	784	
Sex-ratio	2,4	(hommes = 71 %)
Âge, médiane (minimum maximum)		58 ans (47-77)
Tabac : nombre de paquets par jour		
- anciens fumeurs	1,3 (33 %)	
- fumeurs actuels	1,1 (67 %)	
Durée d'exposition au tabac	30 ans	
	Scanner n = 265*	**Radiographie de thorax** n = 220*
Nodules non calcifiés	132 sujets (49,8 %)	19 sujets (8,6 %)
< 5 mm	59 (22 %)	5 (2 %)
5-10 mm	46 (17 %)	8 (4 %)
> 10 mm	27 (10 %)	6 (3 %)
Cancers	6 (2,3 %)	1 (0,5 %)
stade IA	1	-
stade IB	2	1
stade III	2	-
stade IV	1	-

** L'analyse des radiographies et scanners porte sur 485 sujets.*

de dépistage (fig. 1). L'objectif principal est de démontrer une diminution du taux de mortalité spécifique et globale par cancer du poumon. Les objectifs secondaires seront :

– d'établir un arbre de décision pour la prise en charge des anomalies dépistées par le scanner et la radiologie thoracique;
– de mesurer le ratio coût-bénéfice d'un programme de dépistage systématique;
– de constituer une sérothèque et une tumorothèque en vue d'études biologiques.

Les sujets seront recrutés par l'intermédiaire des médecins généralistes appartenant au réseau Sentinelles et seront adressés à des centres accrédités ayant une compétence radio-pneumologique; il est prévu d'accréditer des centres hospitaliers et des centres privés. L'étude s'adressera à des sujets de 50 à 75 ans, gros fumeurs, actuels ou anciens (plus de 15 cigarettes par jour pendant plus de vingt ans). Les sujets remplissant les critères d'inclusion ayant signé une formule de consentement seront inclus dans l'un des deux groupes parallèles de l'essai, selon une procédure de randomisation centralisée. Un arbre décisionnel pour la prise en charge des nodules a été déterminé conjointement par les radiologues et les pneumologues (fig. 2).

Le dépistage par tomodensitométrie a pour objectif de découvrir des tumeurs de petite taille, qui pourront bénéficier d'une exérèse. Le protocole élaboré par le groupe des chirurgiens de Depiscan prévoit systématiquement une lobectomie avec curage ganglionnaire. Dans les séries chirurgicales de la littérature, recensées par Pasic *et al.* (24), le taux d'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique plus important que la taille de la tumeur. Cet envahissement ganglionnaire varie de

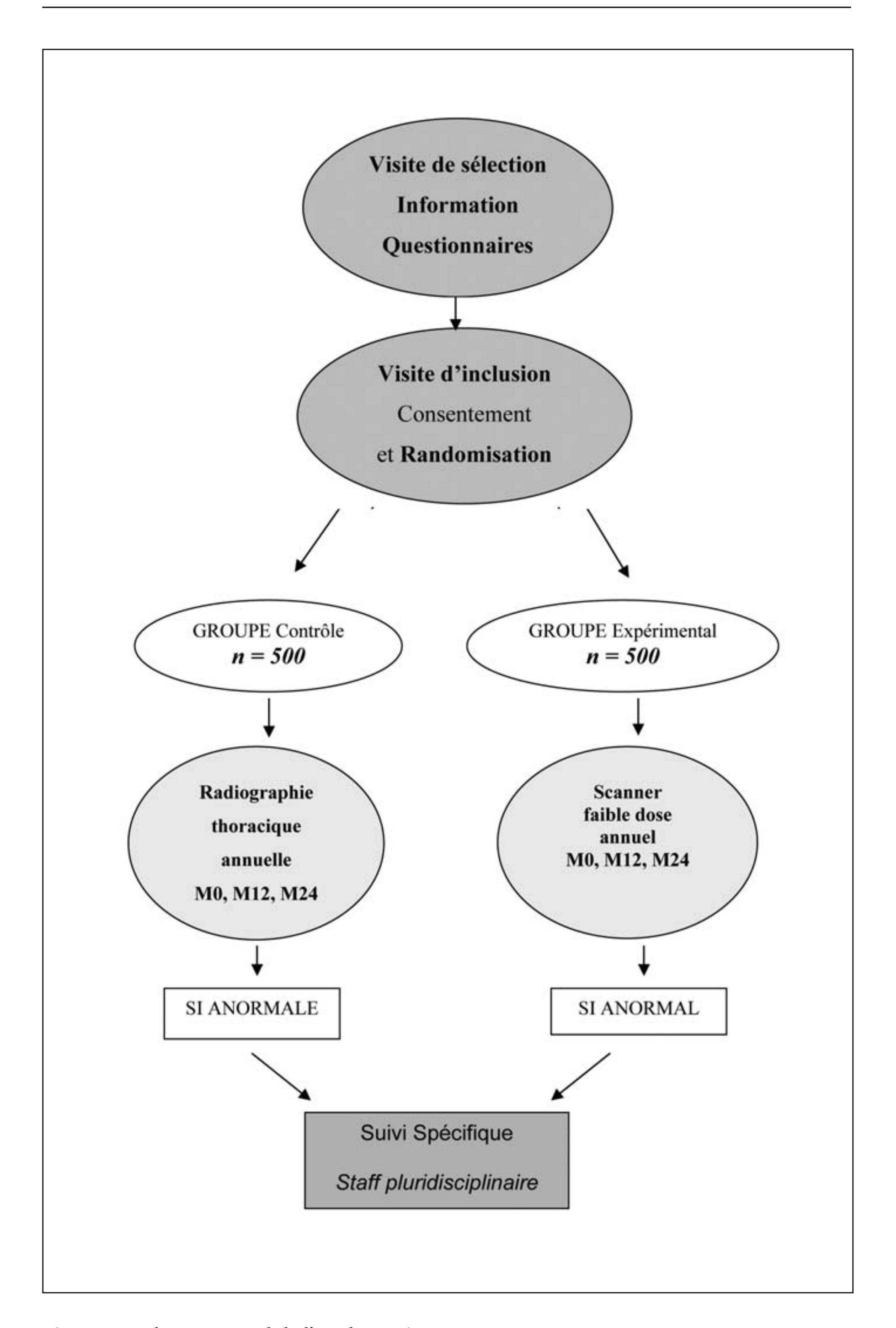


Figure 1 - Schéma général de l'étude Depiscan.

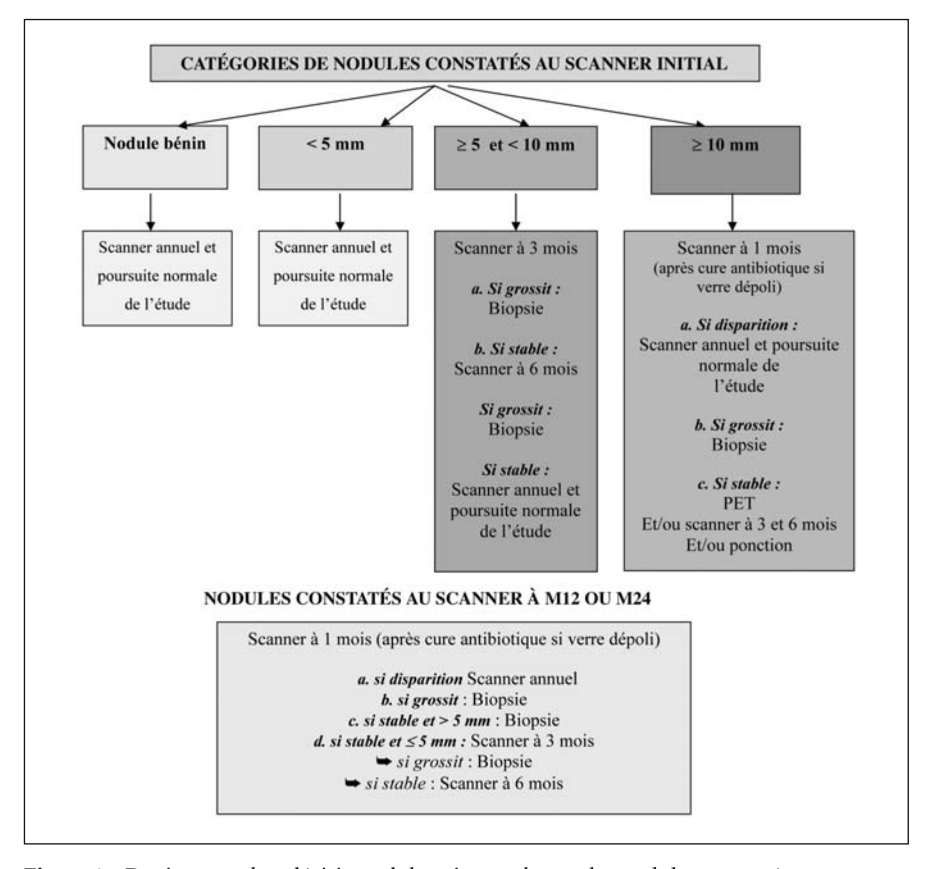


Figure 2 - Depiscan : arbre décisionnel de prise en charge des nodules constatés au scanner.

0 à 30 % pour les tumeurs de moins de 1 cm, de 17 à 36 % pour les tumeurs de 11 à 20 mm, de 19 à 45 % pour les tumeurs de 21 à 30 mm. On ne peut donc se fier uniquement à la taille pour établir un pronostic. Seules les lésions périphériques de moins de 1 cm de diamètre, avec plus de 50 % de verre dépoli sont pratiquement toujours N0 avec une survie de 100 % à cinq ans (25).

Discussion

Le scanner thoracique a une sensibilité très élevée, mais sa spécificité est faible. Le bénéfice en termes de mortalité spécifique n'est pas démontré. Des questions essentielles se posent aujourd'hui.

Peut-on extrapoler le taux de survie à cinq ans des T1 N0 des séries chirurgicales de la littérature aux T1 N0 découverts par dépistage ?

La survie des cancers bronchiques opérés est directement liée au stade de la maladie. Le taux de survie des T1N0 est de 80 % à cinq ans. À l'opposé, les stades IV, métastatiques, ont une survie à cinq ans inférieure à 5 %, alors qu'ils représentent 85 % des cancers découverts en clinique sur des symptômes.

Dans les deux cas, il s'agit de patients asymptomatiques. En dehors des programmes de dépistage, la découverte d'un nodule pulmonaire est généralement fortuite (bilan pulmonaire chez un fumeur, à l'occasion d'une infection par exemple).

Il n'existe dans la littérature aucune étude randomisée comparant chirurgie et abstention, soit après dépistage organisé, soit après découverte fortuite, dans les cancers T1. Nous ne savons donc pas quel est l'effet de la chirurgie sur la survie du patient.

Quel est l'impact d'un programme de dépistage par scanner thoracique sur le tabagisme ?

Nous n'avons pas de réponse claire à cette question, d'autant que cet impact devrait varier d'un pays à l'autre en fonction du contexte culturel. Les seules données dont nous disposons sont celles de l'ELCAP (26) : le programme de dépistage associé à une aide au sevrage favorise l'arrêt chez tous les participants. L'arrêt est deux fois plus élevé chez les sujets chez qui sont découverts des nodules pulmonaires. Les questionnaires patients de l'étude Depiscan permettront de répondre à cette question pour la France.

Le dépistage des patients asymptomatiques peut-il aboutir à un surdiagnostic ?

C'est une question habituelle pour tous les programmes de dépistage cancérologique. Un argument en faveur du surdiagnostic est issu du Mayo Lung Project, dans lequel le bras dépistage comportait plus de stades 1, mais sans modification de la mortalité spécifique (7, 8). Ces résultats suggéraient un nombre plus grand de tumeurs indolentes dans le bras dépistage, sans modification de la mortalité de ceux qui devaient progresser. À noter que les décès n'ont pas été clairement notifiés, en particulier du fait de l'absence d'autopsies.

Un premier argument contre la possibilité d'un surdiagnostic est issu de séries autopsiques en dehors de programmes de dépistage : le taux de cancers bronchiques inconnus du vivant du malade ne serait que de 0,8 % (27), de 0,09 % dans une série

plus récente (28). Par ailleurs, une étude rétrospective récente de Sato (29) a montré que, dans un programme japonais de dépistage, 251 cancers avaient été découverts sur cytologie des expectorations, alors que la radiographie thoracique était normale. Sur ces 251 patients, 207 ont été opérés : la survie à cinq ans de ce groupe a été de 96 %. 44 patients ont refusé l'intervention : la survie à cinq ans a été de 53 % dans ce second groupe.

Le dépistage scannographique engendre des faux positifs

Ces derniers nécessitent des explorations complémentaires. Le taux des complications liées aux biopsies n'est pas rapporté dans les études dont nous disposons. Chez des patients symptomatiques, la morbidité et la mortalité sont directement corrélées à la masse de tissu enlevé. Le taux de mortalité varie de 1,3 % à 11,6 % et la morbidité de 8,8 % à 44 % selon les séries (30). Ces complications sont plus faibles chez les patients qui bénéficient d'une petite résection, qui ont moins de comorbidités et qui sont opérés dans des centres plus grands (31).

Conclusion

De nombreuses interrogations ont été formulées à l'occasion du dépôt du projet français, mais également du projet américain. Les critiques portent principalement sur le nombre élevé de sujets à inclure (plusieurs dizaines de milliers) et sur la longueur de l'étude (entre huit et douze ans). Les principaux détracteurs estiment que les crédits alloués à ces recherches seraient mieux utilisés à d'autres fins, que la faible spécificité du scanner induira des effets délétères significatifs et que la pression des fumeurs sera très forte pour accéder au dépistage par scanographie, même en l'absence de preuve scientifique. De fait, les méthodes de publicité utilisées aux États-Unis incitent au développement du dépistage individuel. En France, il n'y a pas de mécanisme financier qui pourrait freiner le développement de telles pratiques. Enfin, nombreux sont ceux qui estiment que le problème du cancer bronchique doit être avant tout résolu par une prévention primaire considérée comme plus efficace, et que l'avenir du dépistage passera par la mise au point de tests biologiques dans un futur proche.

À l'inverse, les promoteurs d'un projet d'évaluation de l'impact de la pratique d'un scanner thoracique sur la mortalité spécifique par cancer bronchique estiment que c'est un préalable nécessaire à une prise de décision rationnelle en matière de santé publique.

Le dépistage du cancer bronchique par scanographie à faible dose représente un sujet de profonde réflexion. Un progrès technologique, à lui seul, ne justifie pas son utilisation à des fins de santé publique sans précaution d'ordre scientifique. Les moyens à envisager pour obtenir une validation du dépistage sont extrêmement importants et la pertinence d'une telle affectation doit être mise en balance avec des pratiques qui pourraient se généraliser malgré l'absence de support scientifique. D'inévitables questions éthiques surgiront entre les partisans d'une prévention primaire (arrêt du tabagisme) et ceux qui voudraient développer malgré tout une prévention

secondaire (dépistage). La cohésion méthodologique qui s'organise au plan international et la centralisation des données sont novatrices et donnent du crédit aux études en cours. Il est de notre devoir d'éviter les dérives non validées et de nous former à la lecture des scanners et la prise en charge rationnelle des nodules pulmonaires.

Références

1. Remontet L, Estève J, Bouvier AM *et al.* (2003) Estimations nationales : tendance de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. BEH 41-42: 190-3
2. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R *et al.* (2002) Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. J Clin Oncol: 911-20
3. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S *et al.* (2001) Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. Br J Cancer 84: 25-32
4. Frost J, Ball WC, Levin M *et al.* (1984) Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. Am Rev Respir Dis 130: 549-54
5. Tockman MS (1986) Lung cancer screening: the Johns Hopkins study. Chest 89 (suppl.): 324-34
6. Melamed, MR (2000) Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. Cancer 89: 2356-62
7. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB *et al.* (1986) Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med 28: 746-50
8. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM *et al.* (2000) Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. J Natl Cancer Inst 92: 1308-16
9. Kubik A, Polak J (1986) Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 57: 2427-37
10. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P (2000) Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. Cancer 89: 2363-8
11. Gohagan J, Prorok PC, Hayes RB *et al.* (2000) The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. Control Clin Trial 21: 251S-72S
12. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS *et al.* (2000) Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO), Cancer Screening Trial. Control Clin Trial 21: 273S-309S

13. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H (2002) Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. Chest 122: 15-20
14. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF *et al.* (1999) Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 354: 99-105
15. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF *et al.* (2001) Early Lung cancer Action project: initial findings on repeat screenings. Cancer 92: 153-9
16. Swenson SJ, Jett JR, Sloan JA *et al.* (2002) Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 165: 433-4
17. Jett JR, Swensen SJ, Midthun DE, Hartman TE, Aughenbaugh GL, Sloan JA, Sykes AM, Clayton AC, Tazelaar HD (2004) Screening for Lung Cancer with Low-Dose Spiral Computed Tomography (SCT): The Mayo Clinic Trial. Am J Respir Crit Care Med 169: A 752
18. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N *et al.* (2002) Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 222: 773-81
19. Marshall D, Simpson KN, Earle CC *et al.* (2001) Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. Lung Cancer 32: 227-36
20. Marshall D, Simpson KN, Earle CC *et al.* (2001) Economic decision analysis model of screening for lung cancer. Eur J Cancer 37: 1759-67
21. Miettinen OS (2000) Screening for lung cancer: can it be cost-effective? Can Med Assoc J 162: 1431-6
22. Patz EF, Goodman PC, Bepler G (2000) Screening for lung Cancer. N Engl J Med 343: 1627-33
23. Patz, EF, Goodman, PC (2001) Low-dose spiral computed tomography screening for lung cancer: not ready for prime time. Am J Respir Crit Care Med 163: 813-4
24. Pasic A, Postmus PE, Sutedja TG (2004) What is early lung cancer? A review of the literature. Lung Cancer 45: 267-77
25. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, MatsunoY, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y (1995) Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 75: 2844-52
26. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS *et al.* (1999) Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 354: 99-105
27. McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK (1986) Clinical features of lung cancers discovered as a postmortem "surprise". Chest 90: 520-3
28. Dammas S, Patz EF, Goodman PC (2001) Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. Lung Cancer 33: 11-6

29. Sato M, Saito Y, Endo C, Sakurada A, Feller-Kopman D, Renst A, Kondo T (2004) The natural history of radiographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. Chest 126: 108-13
30. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M (2004) Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography and computed tomography: an update for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 140: 740-53
31. Fang D, Zhang D, Huang G, Zhang R, Wang L, Zhang D (2001) Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1 905 cases. Ann Thorac Surg 72: 1155-9
32. Bernard A, Bouchot O, Hagry O, Favre JP (2001) Risk analysis and long-term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 20: 344-9
33. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG *et al.* (2002) Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. Ann Thorac Surg 73: 420-5
34. Romano PS, Mark DH (1992) Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. Chest 101: 1332-7
35. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, Horte LG, Stahle E (2001) Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. Eur J Cardiothorac Surg 20: 694-9
36. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B (1994) Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. Chest 106: 329S-30S
37. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD *et al.* (2002) Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 123: 280-7
38. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB (2001) The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. N Engl J Med 345: 181-8

Conduite à tenir devant un nodule pulmonaire de découverte fortuite

P. Grenier et C. Beigelman-Aubry

Les étiologies des nodules pulmonaires sont très nombreuses et variées, comprenant des tumeurs, des infections et des maladies inflammatoires, mais aussi des causes vasculaires et congénitales (tableau I). La fréquence des étiologies malignes reste au cœur du problème. Les lésions malignes les plus fréquentes sont les métastases pulmonaires et les cancers broncho-pulmonaires primitifs. Toutes les histologies de cancer peuvent être responsables de nodules pulmonaires, mais l'adénocarcinome est le plus souvent évoqué. L'hamartochondrome est de très loin la plus fréquente des tumeurs bénignes. Schématiquement, 80 % des lésions bénignes sont en rapport avec une infection, un granulome ou un ganglion intrapulmonaire, 10 % sont des hamartochondromes et 10 % sont d'autres lésions bénignes plus rares (7).

La découverte d'un nodule pulmonaire sur un examen tomodensitométrique est une éventualité de plus en plus fréquente, surtout depuis l'avènement des scanners multibarettes (1, 2). Une telle découverte conduit à craindre la présence d'un petit cancer dont il ne faut pas retarder l'exérèse, tout en gardant la volonté d'éviter des procédures diagnostiques invasives pour une lésion bénigne (3). On sait, par des études ouvertes utilisant le scanner à faibles doses pour détecter le cancer broncho-pulmonaire chez les sujets asymptomatiques fumeurs et âgés de plus de 50 ans, qu'environ 5 à 50 % des individus présentent au moins un nodule pulmonaire sur l'examen de dépistage (4-6). 89 à 97 % des nodules détectés lors de ces essais avaient un diamètre égal ou inférieur à 10 mm et plus de 95 % de ces petits nodules étaient bénins. Inversement, la plupart des nodules mesurant plus de 10 mm de diamètre chez ces sujets à haut risque de cancer broncho-pulmonaire s'avéraient être malins. Au vu de ces résultats, la conduite à tenir devant un nodule pulmonaire doit être plus nuancée. La taille de 10 mm représente un seuil important entre les nodules probablement malins les plus larges, et les petits nodules, qui sont probablement bénins. Le défi pour le radiologiste sera de distinguer les quelques petites lésions malignes parmi la vaste majorité des petits nodules bénins.

Cet article a pour but de préciser les différentes stratégies d'approche de caractérisation d'un petit nodule pulmonaire détecté de façon fortuite au scanner.

Tableau I - Étiologies des nodules pulmonaires solitaires.

Classification diagnostique étiologique	
Néoplasique	
• Malin	Carcinomes pulmonaires primitifs Lymphomes pulmonaires primitifs Tumeurs carcinoïdes pulmonaires primitives Métastases solitaires
• Bénin	Hamartochondrome, fibrome, chondrome, léiomyome, lipome
Inflammatoire ou infectieux	Granulomes (tuberculoses ou mycoses) Infection à germe opportuniste Pneumonies rondes Abcès Pneumonie organisée focale Granulome à plasmocytes Ganglion intra-pulmonaire Atélectasie par enroulement Pneumatocèle
Non infectieux	Nodule nécrobiotique de polyarthrite rhumatoïde Granulomatose de Wegener
Vasculaire	Anévrisme artériel pulmonaire Varices pulmonaires Malformation artérioveineuse pulmonaire Infarctus pulmonaire Hématomes
Congénitale	Atrésie bronchique Séquestration Kyste bronchogénique
Autres	Pseudonodule d'origine pariétale, pleurale ou pulmonaire Bronchocèle

Examen scanographique du nodule

Technique

L'étude scanographique du nodule reste la première étape de la démarche diagnostique en vue de caractériser la lésion. Il faut réaliser une étude exhaustive en haute résolution du nodule par une acquisition spiralée, incluant la totalité du volume lésionnel, en utilisant une collimation fine (entre 0,75 et 1,25 mm) et des coupes pour le moins jointives, et au mieux chevauchées. L'exploration est bien sûr complétée par une étude exhaustive hélicoïdale de l'ensemble du thorax afin de vérifier si le nodule est solitaire ou associé à d'autres lésions nodulaires. Cela permet aussi de faire un bilan d'extension dans l'hypothèse d'une lésion maligne. Avec l'utilisation des scanners multicoupes, il est possible aujourd'hui, après une seule acquisition sur l'ensemble du thorax, en collimation fine, de reconstruire les images en 3 mm ou 5 mm jointives pour la détection lésionnelle, puis en 1 mm sur les nodules détectés, afin d'assurer une bonne caractérisation du nodule (8) (fig. 1). La première étape consiste à s'assurer qu'il s'agit bien d'un nodule pulmonaire. L'analyse des coupes axiales chevauchées en mode dynamique à la console en se mobilisant de haut en bas permet de les différencier des vaisseaux pulmonaires. Il faut aussi les différencier des cicatrices linéaires à direction oblique ou verticale qui peuvent apparaître nodulaires sur l'analyse des coupes axiales. L'utilisation des reformations multiplanaires avec projection d'intensité maximale (MIP) et les logiciels de détection automatique sont dans ce contexte extrêmement utiles.

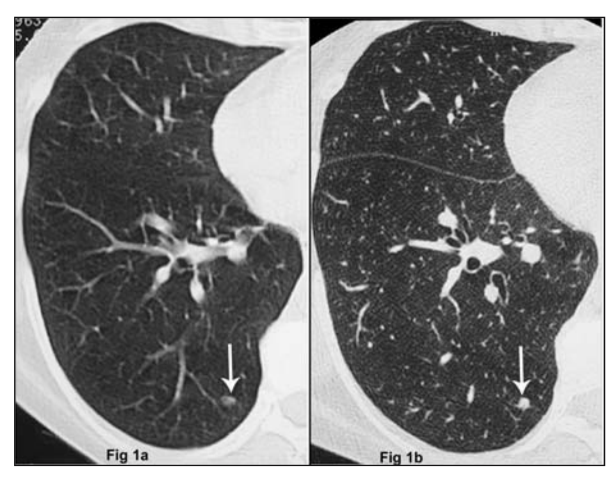


Figure 1 - Petit nodule pulmonaire indéterminé détecté dans le lobe inférieur droit.
Acquisition spiralée volumique (scanner multicoupes) avec une collimation de 1,25 mm et 40 mAs de débit de dose.
a. Image axiale reconstruite avec une épaisseur de coupe de 5 mm permettant la détection du nodule.
b. Image axiale reconstruite secondairement avec une épaisseur de coupe 1,25 mm permettant une bonne étude morphologique du nodule.

Très souvent, les patients examinés au scanner ont plus d'un nodule détecté. Pour un patient donné, chaque nodule pulmonaire détecté devra être exploré et pris en charge de façon indépendante. Lorsque le nombre de nodules pulmonaires présents sur le scanner thoracique d'un même patient est supérieur à 10, la probabilité de lésions granulomateuses ou métastatiques devient très grande, et dès lors la stratégie d'exploration peut différer totalement de celle discutée dans ce chapitre.

Caractérisation du nodule au scanner

La caractérisation d'un nodule confirmé repose ensuite sur l'analyse de la morphologie du nodule, puis de son contenu et de sa densité.

Morphologie du nodule

Celle-ci comprend l'étude de la forme, de la taille et des contours.

Les caractéristiques morphologiques de la lésion sont quelquefois suffisamment typiques pour permettre un diagnostic spécifique de lésion bénigne ; c'est le cas des malformations artérioveineuses pulmonaires (forme polylobulée et double connexion vasculaire au pôle opposé de la lésion confirmées par reconstructions en trois dimensions), de l'aspergillome (signe du ménisque et déclivité confirmée en procubitus), de l'atélectasie par enroulement (contact avec une zone d'épaississement pleural, signe de la queue de comète, signe de collapsus lobaire) et de l'impaction mucoïde dans une bronche dilatée (bilobulation, mobilisation des sécrétions).

Généralement, plus le nodule est petit, plus il a de chance d'être bénin. La très grande majorité des nodules ont moins de 10 mm de diamètre. Ce critère de taille, malheureusement, ne suffit pas à lui tout seul pour exclure un cancer. En effet, 15 % des nodules malins ont moins de 10 mm de diamètre et 42 % ont moins de 20 mm de diamètre (3). Dans une série portant sur 426 nodules pulmonaires réséqués par thoracoscopie vidéo-assistée, la grande majorité des nodules mesurant plus de 10 mm de diamètre étaient malins tandis que la très grande majorité des nodules mesurant mois de 5 mm de diamètre étaient bénins (10).

Les bords et les contours des nodules peuvent être classifiés en quatre catégories en fonction de leur apparence sur les coupes scanographiques fines :

1. les bords sont nets et réguliers, et la forme globalement sphérique ;
2. les bords sont nets et réguliers, mais présentent une ou plusieurs lobulations ;
3. les contours sont flous, mal définis ;
4. les contours sont spiculés.

Bien que la plupart des nodules présentant des contours de catégorie 1 soient des lésions bénignes, ces signes ne permettent pas de faire un diagnostic de certitude de bénignité. En effet, 21 % des nodules malins ont des contours nets et réguliers (1). C'est le cas de la plupart des métastases pulmonaires. Un contour lobulé (catégorie 2) implique une excroissance inhabituelle, qui est souvent associée à la malignité. Toutefois, une lobulation se voit aussi dans jusqu'à 25 % des nodules bénins (11). Des contours mal définis ou irréguliers (catégorie 3) ou des contours spiculés (caté-

gorie 4) suggèrent fortement la malignité, même s'ils peuvent être observés sur des foyers de pneumonie organisée ou des granulomes à plasmocytes (3).

Le contenu du nodule

Un signe du bronchogramme aérien ou la présence de petites clartés ayant l'aspect de petites bulles (pseudocavitations) au sein d'un nodule est observé de façon plus fréquente dans les lésions malignes (30 %) que dans les nodules bénins (5 %) (12, 13). En cas de nodule malin, ce signe est fortement suggestif d'un adénocarcinome, d'un cancer bronchiolo-alvéolaire ou d'un lymphome (11, 14).

Bien que l'excavation soit plus fréquente dans les lésions malignes que dans les lésions bénignes, ce signe ne permet pas une différenciation significative. Les lésions cavitaires bénignes ont plus souvent des contours bien nets et réguliers et des parois fines, tandis que les nodules malins typiquement ont des parois épaisses et irrégulières. Un important recouvrement entre les épaisseurs des lésions bénignes et malignes empêche ce signe d'être utilisé de façon fiable pour différencier un nodule excavé bénin d'une lésion cavitaire maligne (15).

La présence et la distribution des calcifications au sein du nodule sont toujours importantes à considérer (fig. 2). Six types différents de calcifications ont été décrits : calcifications diffuses de type solide (type 1), calcifications rondes, centrales, en cible (type 2), calcifications lamellaires et concentriques (type 3), calcifications « en pop-corn » (type 4), calcifications excentriques (type 5) et calcifications dispersées (type 6). Seules les quatre premières peuvent être considérées comme bénignes (3). Les calcifications diffuses de type solide sont souvent des granulomes calcifiés, les calcifications centrales et les calcifications lamellaires concentriques sont caractéristiques de tuberculome. Les calcifications « en pop-corn » sont caractéristiques de calcifications de type chondroïde et sont observées au cours de l'hamartochondrome. Une imprégnation calcique diffuse ne nécessite pas de surveillance radiologique. Elle suffit à elle seule pour affirmer définitivement la bénignité, exceptée chez un patient connu pour avoir des antécédents d'ostéosarcome ou de chondrosarcome, car les métastases pulmonaires peuvent, dans ce cas, être entièrement calcifiées. Les autres types bénins de calcifications nécessitent au moins une surveillance radiographique pendant deux ans pour affirmer le diagnostic de bénignité. Une petite calcification centrale est insuffisante pour affirmer la bénignité si le nodule est plus large que 2 cm de diamètre et/ou a des contours spiculés, car, dans ce cas, la probabilité d'un cancer reste très élevée. Enfin, les calcifications de type excentrique ou dispersé sont hautement suggestives de lésions malignes. Elles peuvent être vues dans environ 6 % des cancers du poumon (3) (fig. 3).

La présence d'amas graisseux au sein d'un nodule pulmonaire dont la densité mesure entre -40 et -120 UH est un indicateur fiable d'hamartochondrome. Les amas graisseux sont vus dans environ 50 % des hamartochondromes et ils sont mieux visualisés sur des coupes fines (16). La présence de graisse dans un nodule est suffisante pour affirmer la bénignité. Une surveillance radiographique est toutefois recommandée.

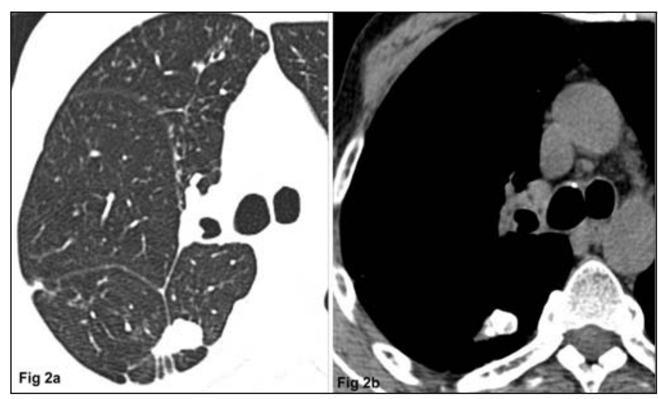


Figure 2 - Granulome post-tuberculeux calcifié.
a. Coupe de 1,25 mm d'épaisseur en fenêtre pulmonaire : volumineux nodule pulmonaire à contours irréguliers relié à la plèvre par des opacités linéaires. Ce nodule est situé dans le segment apical du lobe inférieur droit. Présence de signes de rétraction du lobe inférieur droit avec plicature de la grande scissure et déplacement postérieur de la bronche souche droite et des bronches segmentaires du lobe supérieur droit.
b. Fenêtre médiastinale au même niveau de coupe que A. Imprégnation calcique diffuse du nodule.

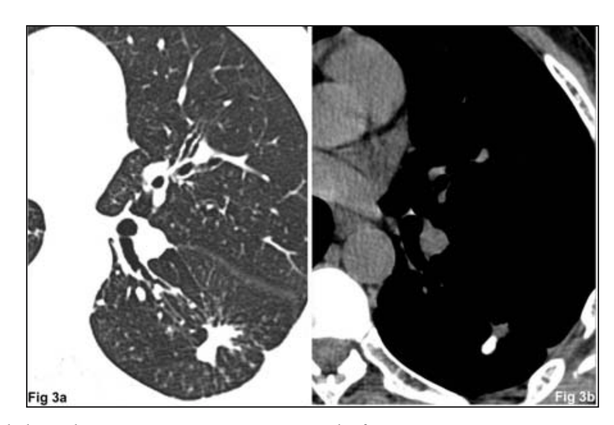


Figure 3 - Nodule pulmonaire présentant une calcification excentrique.
a. Coupe de 1,25 mm en fenêtre pulmonaire. Nodule lobulé à contours irréguliers et spiculés du segment apical du lobe inférieur gauche.
b. Image en fenêtre médiastinale au même niveau de coupe que A. La lobulation est entièrement calcifiée, mais la partie principale de la lésion est de densité tissulaire. Le caractère excentré de la calcification est un signe hautement suggestif de malignité (possible cancer développé au voisinage d'un granulome calcifié).

Densité du nodule

Certaines lésions focales intra-parenchymateuses de densité inférieure à la densité tissulaire (type verre dépoli) peuvent révéler des lésions tumorales malignes. Les

lésions focales de forme ronde faites seulement de verre dépoli, sans composante tissulaire, mesurant moins de 5 mm, suggèrent avant tout une hyperplasie adénomateuse atypique qui, pour certains, est considérée comme un état dysplasique précancéreux pouvant évoluer vers un adénocarcinome ou un cancer bronchiolo-alvéolaire (17). La probabilité de cancer bronchiolaire est faible à ces dimensions lésionnelles. Au-delà de 5 mm, la probabilité de cancer bronchiolaire ou d'adénocarcinome devient une éventualité qu'on ne peut négliger (18). Au-delà de 10 mm, la lésion doit être considérée comme hautement suspecte de malignité (19). Certaines de ces lésions focales de verre dépoli peuvent contenir en leur centre une structure de densité tissulaire de forme complexe. Cette association est un signe de forte suspicion de malignité (nodule mixte) (fig. 4). Là encore, l'adénocarcinome ou le carcinome bronchiolo-alvéolaire devient hautement probable (19).



Figure 4 - Nodule de densité mixte.
Coupe de 1,25 mm en fenêtre pulmonaire. Présence d'un nodule de densité en verre dépoli siégeant dans la partie postérieure du segment apico-dorsal du culmen au contact de la grande scissure. Le centre de la lésion présente une composante de densité tissulaire, à limites irrégulières. Présence d'une rétraction de la scissure en regard de la lésion. Cet aspect est hautement suggestif d'une lésion maligne (adénocarcinome ou cancer bronchiolo-alvéolaire).

Classification du nodule

Au terme du bilan scanographique, le nodule peut être classé dans l'une des trois catégories suivantes : les nodules bénins, les nodules hautement suspects de malignité et les nodules indéterminés (tableaux I, II, III).

Les nodules considérés bénins ne nécessitent aucune exploration complémentaire ou une simple surveillance radiographique tous les six mois jusqu'à une stabilité à deux ans. Les nodules hautement suspects de malignité doivent faire l'objet sans retard d'une vérification histologique par biopsie ou résection chirurgicale faite sans retard. Les nodules indéterminés, les plus fréquents (70 %), doivent faire l'objet d'une stratégie d'exploration qui varie en fonction de la probabilité *a priori* de la malignité et de la taille du nodule.

Approche diagnostique d'un nodule de nature indéterminée

Biopsie et résection chirurgicale

La TDM guide aisément la ponction biopsie du nodule. Même des lésions comprises entre 7 et 10 mm de diamètre peuvent être biopsiées de cette manière, mais la taille minimale varie avec l'expertise du radiologue. Les complications dominées par le pneumothorax et l'hémorragie sont observées dans 5 à 30 % des cas (20-22). La ponction à l'aiguille fine avec aspiration ramène des cellules malignes dans plus de 90 % des nodules néoplasiques. Ce pourcentage peut être optimisé par la présence d'un cytopathologiste sur place, permettant de répéter le prélèvement si les échantillons sont insuffisants (20). L'utilisation d'aiguilles coaxiales coupantes, qui ramènent des échantillons biopsiques plus volumineux, permet, dans tous les cas, des études histologiques et améliore la précision du diagnostic spécifique des lésions bénignes, sans augmentation significative du nombre des complications (23). Quelle que soit la technique de biopsie réalisée, une réponse négative non spécifique ne peut pas être prise en compte pour affirmer l'absence de cancer. La thoracotomie est la méthode la plus invasive, mais aussi la plus efficace pour obtenir un diagnostic histologique qui pourra être effectué sur la totalité de la lésion. Le développement des techniques de thoracoscopie vidéo-assistée a permis de diminuer la morbidité péri-opératoire et le temps d'hospitalisation (24). La scanographie peut être utilisée pour orienter et aider le chirurgien à l'aide d'un repérage préalable des lésions à réséquer. Différentes méthodes (25, 26) trouvent ici leur intérêt pour les lésions les plus petites. Une localisation pré-opératoire du nodule peut être faite par l'injection de bleu de méthylène le long du trajet de l'aiguille et la mise en place d'un fil métallique muni d'un harpon (27).

Prise de contraste du nodule scanographique

Le degré de rehaussement après injection de produit de contraste iodé est directement lié à la probabilité de malignité et à la vascularisation du nodule (28, 29). Cette technique a fait l'objet d'une étude multicentrique qui a démontré que le seuil de rehaussement de densité le plus efficace est 15 UH (30). Ce seuil permet de donner une excellente sensibilité et une spécificité modérée pour le diagnostic de nodule malin. Cette faible spécificité est liée au fait que de nombreuses lésions bénignes peuvent montrer un rehaussement élevé, du fait d'une riche vascularisation, en particulier les hamartochondromes et certaines lésions infectieuses. L'excellente sensibilité permet d'avoir une valeur prédictive négative très élevée. Ainsi, un nodule qui ne se rehausse pas ou qui se rehausse très faiblement après injection de produit de contraste peut être considéré comme une lésion bénigne. Une simple surveillance radiologique alors est suffisante.

Tomographie par émission de positons (TEP)

Elle réalise une cartographie fonctionnelle *in vivo* de la fixation du 2-F18-fluoro-2-deoxy-D-Glucose (FDG) qui est augmentée dans les lésions néoplasiques (31, 32). La valeur de cette technique dans le diagnostic de malignité des nodules pulmonaires est aujourd'hui bien documentée. Une méta-analyse récente rapporte une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 % pour le diagnostic de malignité (32). Cependant, certaines formes histologiques à faible métabolisme, telles que les adénocarcinomes de bas grade de malignité, les carcinomes bronchiolo-alvéolaires et les tumeurs carcinoïdes, peuvent être à l'origine de faux négatifs de la technique. Il existe des faux positifs de la TEP en rapport avec des processus infectieux, inflammatoires ou des maladies granulomateuses telles que la maladie de Wegener ou la sarcoïdose qui fixent le FDG (31). De plus, les performances diagnostiques de la TEP diminuent considérablement lorsque les lésions sont inférieures à 10 mm.

Compte tenu de sa grande valeur prédictive négative, si une lésion pulmonaire de 10 mm ou plus ne fixe pas le FDG, l'abstention chirurgicale peut être proposée au profit d'une surveillance clinique et radiologique. Le très grand intérêt de la technique réside aussi dans la possibilité de coupler le bilan d'extension thoracique et extrathoracique avec la caractérisation tumorale.

Évaluation de la croissance du nodule

Le temps de doublement de la plupart des nodules malins se situe entre trente et quatre cents jours et se traduit par une augmentation de 26 % du diamètre axial du nodule (3). Les nodules présentant un temps de doublement plus rapide ou plus lent ont typiquement une origine bénigne. Une stabilité radiologique, appréciée sur une radiographie ou un scanner, sur une période supérieure à deux ans, implique un temps de doublement d'au moins 730 jours, ce qui est généralement considéré être un indicateur fiable de cause bénigne (33). L'évaluation de la vitesse de croissance d'un nodule sur deux examens scanographiques successifs peut être extrêmement difficile pour les nodules de petite taille (5 mm ou moins). En effet, un nodule de 5 mm verra son diamètre augmenter de seulement 1,25 mm lorsqu'il aura doublé son volume. Une augmentation de diamètre de 1,25 mm ne peut être appréciée de façon fiable car cette valeur reste en deçà des variations inter- et intra-observateurs des mesures bidimensionnelles faites par des radiologistes entraînés (34). Afin de contourner cette limite, il a été proposé que la vitesse de croissance de tous petits nodules puisse être évaluée par des mesures répétées du volume, plutôt que par des mesures de diamètre. Cette mesure de volume nécessite d'avoir à disposition des logiciels spécifiques d'analyse d'images permettant la segmentation et la reconstruction en 3D du nodule pour apprécier la déformation des contours, puis le calcul automatique des volumes nodulaires (fig. 5). Plusieurs types de logiciel ont été développés et sont en cours de validation (35). Des études ont démontré que des mesures tridimensionnelles sont clairement plus fiables qu'une mesure de surface et, *a fortiori*, qu'une mesure de diamètre (36, 37). La précision de la mesure

augmente avec le milliampérage et l'utilisation d'un filtre de reconstruction favorisant la résolution spatiale (38). Elle augmente aussi quand l'épaisseur de coupe diminue (39). La reproductibilité des mesures en 3D volumiques des nodules est bonne et largement supérieure à celles des mesures bidimensionnelles des diamètres axiaux des nodules. Il persiste toutefois une variabilité des mesures en 3D, inhérente à la technique, qui peut aller jusqu'à 17 % du volume, quand les mesures sont faites sur des acquisitions scanographiques différentes en utilisant les mêmes paramètres d'acquisition et de reconstruction. Cela amène à considérer un minimum de 20 % du volume nodulaire comme étant une variation significative de volume entre deux examens successifs (40).

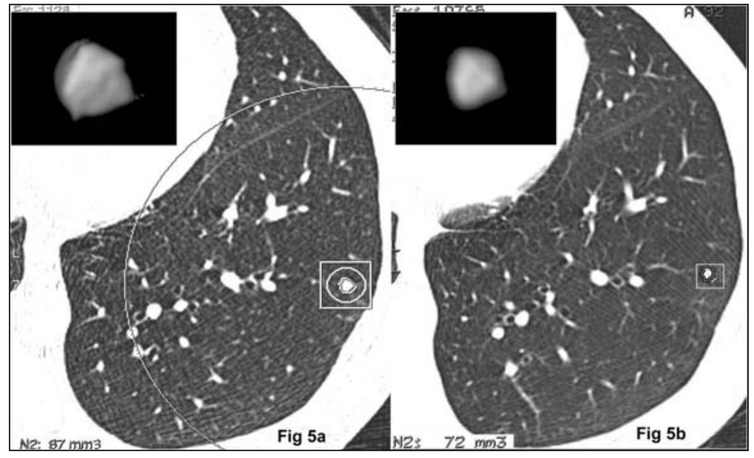


Figure 5 - Évaluation de la croissance du nodule sur deux examens scanographiques faits à six mois d'intervalle.
a. Coupe de 1,25 mm montrant un petit nodule de 6 mm de diamètre dans la pyramide basale gauche. Après segmentation automatique par l'utilisation d'un logiciel adapté, le nodule pulmonaire est reconstruit en trois dimensions (voir image en haut à gauche). Le volume du nodule est de 97 mm^3.
b. La même coupe scanographique faite avec les mêmes paramètres d'acquisition six mois plus tard permet la segmentation automatique du nodule (voir image en haut à gauche). Son volume est alors de 72 mm^3. Cette diminution de volume est un argument pour la bénignité.

La prise en compte du volume pulmonaire au moment de l'acquisition semble aussi être un facteur important. Il est recommandé, lors des examens de surveillance, d'acquérir tous les examens au terme d'une inspiration maximale bloquée.

Choix de la meilleure stratégie

Ce choix dépend de la probabilité *a priori* de la malignité et des dimensions du nodule (38, 39).

Évaluation clinique

Les signes cliniques tels que l'âge du patient, les antécédents de cancer primitif, la présence de symptômes ou des antécédents de tabagisme peuvent être des informations utiles pour suggérer un diagnostic et orienter le type de prise en charge du nodule (41, 42). Par exemple, un nouveau nodule pulmonaire qui est détecté chez un jeune adulte présentant un sarcome des parties molles périphériques est hautement suggestif d'une métastase pulmonaire solitaire plutôt que d'une tumeur primitive du poumon. Inversement, chez un sujet âgé de moins de 40 ans, non fumeur, sans cancer connu, la probabilité de malignité du nodule est très faible. Des études de prévalence du cancer broncho-pulmonaire dépisté par scanner à faibles doses sur des populations à risque utilisé de façon systématique (sujets de plus de 50 ans, fumeurs) montrent que, parmi les nodules détectés de moins de 5 mm de diamètre, la prévalence du cancer varie entre 0,1 et 1 %. Pour les nodules compris entre 5 et 10 mm de diamètre, la prévalence de malignité est inférieure à 10 %. Pour les nodules dont le diamètre est supérieur à 10 mm, la prévalence de malignité est comprise entre 30 et 80 % (43). Ainsi, dans un contexte de détection fortuite d'un nodule chez un fumeur de plus 50 ans, le choix de la meilleure stratégie ne dépend plus que de la taille du nodule.

Prise en compte de la taille du nodule

Dans le cas d'un sujet fumeur de plus de 50 ans, la prise en charge des nodules indéterminés dépend de leur taille (43). Quand le nodule est inférieur à 5 mm de diamètre, la meilleure stratégie est le contrôle scanographique fait à douze mois, puis à vingt-quatre mois. Toute augmentation de volume du nodule supérieure à 20 % sur les examens de contrôle reclasse le nodule comme hautement suspect de malignité. Lorsque le nodule mesure entre 5 et 10 mm de diamètre, les contrôles scanographiques sont plus rapprochés, le premier à trois mois, ensuite à six, douze et vingt-quatre mois. Quand le nodule est supérieur à 10 mm, la biopsie ou la résection chirurgicale immédiate est la stratégie recommandée. Il existe toutefois une alternative à la biopsie ou à la chirurgie immédiate, qui est l'étude de la prise de contraste du nodule en scanographie ou l'étude de la fixation du FDG par le nodule en TEP. Si la prise de contraste du nodule est supérieure à 15 UH, ou si le nodule fixe le FDG, la lésion devient hautement suspecte de malignité, ce qui oriente vers une attitude décisionnelle avec biopsie ou chirurgie. Inversement, si le nodule ne se rehausse pas ou se rehausse en densité d'une valeur inférieure à 15 UH, ou s'il ne fixe pas le FDG, une surveillance scanographique est suffisante. Toute augmentation de volume du nodule sur les examens de contrôle reclassera le nodule comme hautement suspect de malignité.

Chez un sujet plus jeune et/ou non fumeur, le premier contrôle d'un nodule indéterminé mesurant entre 5 et 10 mm se fera à six mois et non à trois mois, et les alternatives utilisant la TEP ou la prise de contraste iodée en TDM pour les nodules de plus de 10 mm seront privilégiées.

Tableau II - Critères définissant un nodule bénin.

• Imprégnation calcique diffuse et intense. • Vaisseaux convergents aux deux extrémités du nodule (malformation artérioveineuse pulmonaire) ou vaisseaux convergeant vers le pôle antihilaire du nodule, signe de la comète (atélectasie par enroulement). • Critères diagnostiques d'hamartochondrome (contours lisses et réguliers, forme sphérique, amas graisseux, + calcifications « en pop-corn »). • Calcifications de type bénin (centrale en cible, lamellaire, concentrique).

Tableau III - Critères définissant un nodule hautement suspect de malignité.

(Un seul critère est suffisant) • Taille supérieure à 20 mm de diamètre. • Contours spiculés. • Bronchogramme aérique ou pseudo-cavitation. • Calcifications de type malin (excentrées, mottes dispersées). • Verre dépoli focal de taille supérieure à 10 mm de diamètre. • Nodule mixte (verre dépoli + structure solide).

Tableau IV - Critères définissant un nodule dit indéterminé.

• Verre dépoli focal inférieur à 10 mm de diamètre. • Nodule solide inférieur à 20 mm de diamètre : - à contours non spiculés ; - sans bronchogramme aérique ou pseudo-cavitation ; - sans calcification de type malin ; - sans amas graisseux ou calcification de type bénin.

Références

1. Yang ZG, Sone S, Takashima S *et al.* (2001) High-resolution CT analysis of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. AJR Am J Roentgenol 176: 1399-407
2. Munden RF, Hess KR (2001) "Ditzels" on chest CT: survey of members of the Society of Thoracic Radiology. AJR Am J Roentgenol 176: 1363-9
3. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL (2000) Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics 20: 43-58
4. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF *et al.* (1999) Early lung cancer action project : overall design and findings from baseline screening. Lancet 354: 99
5. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA *et al.* (2002) Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 165: 508-13

6. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heindel W (2002) Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 222: 773-81
7. Ost D, Fein A (2000) Évaluation and management of the solitary pulmonary nodule. Am J Respir Crit Care Med 162: 782-7
8. Schoepf UJ, Obuchowski NA, Georg-Friedemann R *et al.* (2001) Multi-slice computed tomography as a screening tool for colon cancer, lung cancer, and coronary artery disease. Eur Radiol 11: 1975-85
9. Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, Diederich S, Heindel W (2002) Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. Eur Radiol 12: 1052-7
10. Ginsberg MS, Kahn Griff S, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM (1999) Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. Radiology 213: 277-82
11. Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL (1991) Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology 179: 469-76
12. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O *et al.* (1991) Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT : comparison with benign tumors. AJR Am J Roentgenol 156: 921-4
13. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, Bai YX, Cai YQ (1996) Évaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions. J Comput Assist Tomogr 20: 983-6
14. Lee KS, Kim Y, Han J, Ko EJ, Park CK, Primack SL. (1997) Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings. Radiographics 17: 1345-57
15. Woodring JH, Fried AM (1983) Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. AJR Am J Roentgenol 140: 473-4
16. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr *et al.* (1986) Pulmonary hamartoma: CT findings. Radiology 160: 313-7
17. Kawakami S, Sone S, Takashima S *et al.* (2001) Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: correlation between high-resolution CT findings and histopathologic features. Eur Radiol 11: 811-4
18. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A (2002) Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics. J Comput Assist Tomogr 26: 323-9
19. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R *et al.* (2002) CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. AJR American Journal of Roentgenology 178: 1053-7
20. Klein JS, Zarka MA (1997) Thoracic needle biopsy: an overview. J Thorac Imaging 12: 232-49

21. Moore EH (1997) Needle-aspiration lung biopsy: a comprehensive approach to complication reduction. J Thorac Imaging 12: 259-71
22. Miller JA, Pramanik BK, Lavenhar MA (1998) Predicting the rates of success and complications of computed tomography-guided percutaneoux core-needle biopsies of the thorax from the findings of the preprocedure chest computed tomography scan. J Thorac Imaging 13: 7-13
23. Lucidarme O, Howarth N, Finet JF, Grenier P (1998) Intrapulmonary lesions: percutaneous automated biopsy with a detachable, 18-Gauge, coaxial cutting needle. Radiology 207: 759-65
24. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J *et al.* (1999) Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. Chest 115: 563-8
25. Vandoni RE, Cuttat JF, Wicky S, Suter M (1998) CT-guided methylene-blue labelling before thoracoscopic resection of pulmonary nodules. Eur J Cardiothorac Surg 14: 265-70
26. Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T *et al.* (1999) CT-guided agar marking for localization of nonpalpable peripheral pulmonary lesions. Chest 116: 139-43
27. Shah RM, Spirn PW, Salazar AM *et al.* (1993) Localization of peripheral pulmonary nodules for thoracoscopic excision: value of CT-guided wire placement. AJR Am J Roentgenol 161: 279-83
28. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL (1995) Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. Radiology 194: 393-8
29. Yamashita K, Matsunobe S, Takahashi R *et al.* (1995) Small peripheral lung carcinoma evaluated with incremental dynamic CT: radiologic-pathologic correlation. Radiology 196: 401-8
30. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE *et al.* (2000) Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 214: 73-80
31. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L *et al.* (1998) Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol 16: 1075-84
32. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 42: 1S-93S
33. Yankelevitz DF, Henschke CI (1997) Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? AJR Am J Roentgenol 168: 325-8
34. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G (2004) Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? Radiology 23: 453-8
35. Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI (1999) Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT--preliminary experience. Radiology 212: 561-6

36. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, Frija G (2004) Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. Radiology 231: 459-66
37. Ko JP, Betke M (2001) Chest CT: automated nodule detection and assessment of change over time - preliminary experience. Radiology 218: 267-73
38. Ko JP, Rusinek H, Jacobs EL *et al.* (2003) Small pulmonary nodules: volume measurement at chest CT - phantom study. Radiology 228: 864-70
39. Winner-Muram HT, Jennings SG, Meyer CA *et al.* (2003) Effect of varying CT section width on volumetric measurement of lung tumors and application of compensatory equations. Radiology 229: 184-94
40. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI (2000) Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. Radiology 217: 251-66
41. Gurney JW (1993) Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. Radiology 186: 405-13
42. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA (1993) Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. Radiology 186: 415-22
43. Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, Naidich DP, Swensen SJ (2001) A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology. Screening for lung cancer with helical computed tomography. J Thorac Imaging 16: 65-8

Comment connaître l'étiologie des nodules périphériques ? L'approche endoscopique

J.-M. Vergnon

Les cancers bronchiques périphériques ne sont pas détectables par l'endoscopie simple en raison du caractère trop distal de la tumeur. L'utilisation d'endoscopes très fins (2,2 mm) peut étendre le champ d'exploration bronchique jusqu'à la 14e division, ce qui reste encore loin de la périphérie pulmonaire (> 30 divisions). Le guidage du fibroscope à travers toutes ces divisions est à l'évidence laborieux et complexe et ne peut au mieux qu'espérer des prélèvements distaux cytologiques. Déterminer l'étiologie néoplasique d'un nodule périphérique de petite taille est pourtant un challenge capital dans le dépistage précoce du cancer bronchique. En endoscopie bronchique simple, l'établissement du diagnostic est très difficile en dessous de 2 cm avec un rendement inférieur à 15 % (1). Cette situation n'était pas jusqu'à présent très fréquente, mais l'avènement des tomodensitométries de dépistage chez les patients à risque (comme le protocole Depiscan en France) permet de découvrir de façon massive des nodules de taille variable dont la grande majorité sont bénins. Dans l'étude de la Mayo clinic publiée par Swensen (2) 25 cancers (taille moyenne : 17 mm) ont été détectés en deux ans parmi 2 244 nodules repérés chez 1 520 patients analysés soit 1,1 % de cancers. Les auteurs estiment que globalement 2 % des nodules seront des cancers ! Devant un tel nombre de faux positifs, il est nécessaire d'appliquer d'autres critères de sélection. L'étude italienne de Pastorino (3) utilise la prise de contraste du nodule au scanner et la TEP (tomographie par émission de positrons) pour sélectionner les patients à opérer. La TEP n'est applicable cependant que pour des nodules de plus de 7 mm. Malgré ces critères, il a fallu attendre deux ans pour six patients pour prouver la malignité de nodules jugés bénins initialement par l'augmentation de leur taille (de 5,5 à 11, 6 mm en moyenne). Que d'angoisses et de questions pour un patient asymptomatique porteur d'un tel nodule !

À part attendre, on ne pouvait jusqu'à présent proposer à ces patients qu'une technique plus invasive : biopsies sous thoracoscopie ou ponction transpariétale à l'aiguille sous guidage fluoroscopique ou tomodensitométrique. Les résultats de ces ponctions sont cependant limités sur des nodules de l'ordre du centimètre et ex-

posent aux risques de saignement, de pneumothorax, d'embolie gazeuse, voire de diffusion néoplasique (4). Comme le souligne P. Grenier (5), « il est de notre responsabilité de définir les stratégies diagnostiques appropriées, en minimisant la potentialité et la iatrogénicité liées à ces diagnostics et en maîtrisant une inflation coûteuse en examens paracliniques ».

La résolution d'un tel problème diagnostique est maintenant accessible grâce aux progrès de l'endoscopie diagnostique. Deux méthodologies de guidage sont au point. La première fait appel à l'échoendoscopie endobronchique qui permet de repérer la masse tumorale intra-parenchymateuse et de la ponctionner en transbronchique. En effet, une sonde d'échographie très fine peut être passée par le canal opérateur du bronchoscope sur une gaine et poussée en distalité jusqu'au repérage de la tumeur. La sonde d'échographie est ensuite remplacée par une pince à biopsies qui circule dans cette gaine laissée en place et qui prolonge le canal opérateur du fibroscope. Dans une récente publication (6), un diagnostic est obtenu dans 76 % des cas alors que deux tiers des lésions faisaient moins de 2 cm. Le diagnostic fut de 100 % quand la sonde d'échographie a pu pénétrer dans la lésion.

Ce système très prometteur est concurrencé en partie par un nouveau système appelé Superdimension®. La biopsie du nodule cible est guidée en temps réel par un « GPS » bronchique. Ce système de broncho-navigation utilise le CD-rom fourni avec le compte rendu du scanner en particulier avec les scanners multibarettes actuels. Ce CD glissé dans l'ordinateur du système va générer des coupes dans les trois plans ainsi que des images d'endoscopie virtuelle (fig. 1). La carte bronchique est ainsi en place. Un guide de 1,9 mm muni d'un capteur distal, manœuvrable en tous sens est glissé dans le canal opérateur du fibroscope. Ce capteur est repéré dans les trois plans de l'espace par un champ électromagnétique généré par une plaque de localisation placée sous le patient en position couchée. L'image fournie par le scanner se cale ensuite sur l'image réelle endoscopique en enregistrant la position de quelques points anatomiques principaux, au nombre de cinq habituellement. À partir de cet instant, le déplacement du capteur dans l'endoscope entraîne le déplacement synchrone d'images scanner au point considéré dans les trois plans de l'espace. Il n'y a plus qu'à se laisser guider vers le nodule (fig. 2). Sa distance s'affiche et une boussole indique la direction à prendre. Une fois l'endoscope introduit au plus distal, une gaine à usage unique de 2,6 mm étend le canal opérateur vers la périphérie, toujours guidée par le capteur. Au contact de la cible, le capteur-guide est retiré et remplacé par une pince à biopsies. La précision de la technique est de l'ordre de 4,5 mm (7). Les premiers résultats cliniques rapportés en 2003 sur 19 patients porteurs de nodules périphériques de 1,2 à 4 cm sont très encourageants avec un succès diagnostique de 88 % sur des lésions périphériques (8) et une erreur cible réelle/scanner ramenée entre 3 à 5 mm. Aucune complication n'a été observée.

Ainsi, le scanner de dépistage apte à détecter de petits nodules périphériques ou l'échoendoscopie peuvent devenir à l'avenir les outils de guidage endoscopique pour convertir une image nodulaire en diagnostic de certitude avant de décider d'un geste chirurgical curatif. Il est aussi possible que dans un proche avenir, ce guide conduise au site tumoral un système de destruction locale de type électro-

coagulation, radiofréquence (9) ou curiethérapie pour un traitement local curatif distal…

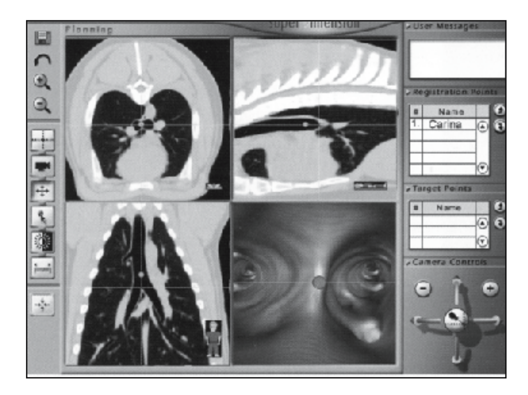


Figure 1 - Image de l'écran de superdimension. Positionnement du point carène. Images scanner dans les trois plans de l'espace et endoscopie virtuelle. Le point gris signale la position du capteur placé sur un guide à l'extrémité du fibroscope, ici au-dessus de la carène. L'image endoscopique en temps réel correspond à l'image virtuelle.

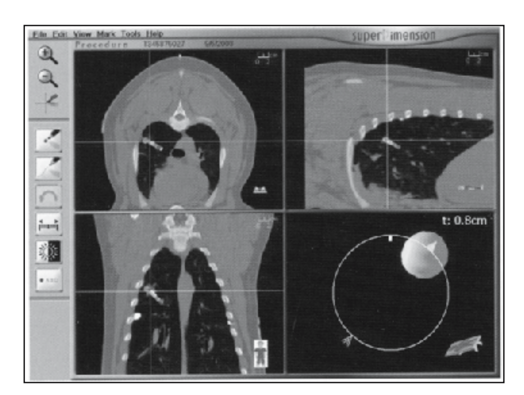


Figure 2 - Écran à l'approche de la cible matérialisée dans le quadrant inférieur droit. La distance capteur cible est encore de 0,8 cm La flèche indique la direction à prendre pour le centrage. Les trois autres écrans montrent dans les trois plans la cible et la position du capteur matérialisé ici par le croisement des axes.

Références

1. BaakliniWA, Reinoso MA, Gorin AB *et al.* (2000) Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. Chest 117: 1049-54
2. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA *et al.* (2002) Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 165: 508-13

3. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C *et al.* (2003) Early lung cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. Lancet 362: 593-7
4. Sawabata N, Ohta M, Maeda H (2000) Fine-needle aspiration cytologic technique for lung cancer has a high potential of malignant cell spread through the tract. Chest 118: 936-9
5. Grenier P (2003) Actualité du nodule pulmonaire. La lettre du pneumologue 6: 38.
6. ShirakawaT, Imamura F, Yamamoto J *et al.* (2003) Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. Respiration 71: 260-8
7. Schwarz Y, Mehta A, Ernst A *et al.* (2003) Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy. Respiration 70: 516-22
8. Becker HD (2003) Real-time electromagnetic navigation during diagnostic bronchoscopy to peripheral lung lesions -Initial clinical results. World congress of lung cancer 2003 Vancouver Canada
9. Brillet PY, Rémy-Jardin M (2004) Traitement par radiofréquence des tumeurs pulmonaires. La lettre du pneumologue 7 (2) 72-3

Génomique et protéomique dans la détection précoce du cancer

S. Diab, D. Moro-Sibilot et C. Brambilla

Remerciements : EU ELC (contrat européen QLG1 - CT - 2002 - 01735) : « The use of molecular biomarkers in early lung cancer detection ». Biomark Scan (PHRC régional 2001) : « Recherche et évaluation de biomarqueurs moléculaires prédictifs de progression cancéreuse chez des patients à haut risque de cancer bronchique ».

Résumé

Les résultats obtenus à ce jour dans le traitement du cancer du poumon restent décevants. La faible survie s'explique par une prise en charge à un stade souvent localement avancé ou métastatique, qui ne relève parfois que d'un traitement palliatif.

Le dépistage précoce des formes débutantes ou des lésions pré-néoplasiques d'une façon simple, rapide, fiable et peu coûteuse serait une approche intéressante dans la prise en charge du carcinome bronchique.

Le processus tumoral résulte de l'accumulation séquentielle d'anomalies génétiques et épigénétiques touchant les gènes de contrôle positifs (oncogènes) ou négatifs (gènes suppresseurs de tumeur) qui, par avantage de croissance et de survie, aboutissent à la sélection d'un clone cellulaire tumoral et à sa prolifération.

La mise en évidence de ces anomalies nommées « biomarqueurs moléculaires » chez les sujets dits à risque (tabac, exposition professionnelle ou autre) permettrait de cibler une population susceptible de bénéficier d'investigations plus agressives, d'une surveillance plus étroite et, éventuellement, d'un traitement préventif ou curatif précoce.

À ce jour, seules des études prospectives sur des cohortes adaptées permettront de valider leur utilisation au titre du dépistage et de suivre l'évolution technologique nécessaire pour une détection en routine.

Introduction

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer chez l'adulte dans le monde. En 2000, il représentait plus de 12 % de la totalité des pathologies tumorales avec 1,2 million de nouveaux cas et 17,8 % de la mortalité globale par cancer avec 1,1 million de décès (1). La faible survie globale (moins de 10 % à cinq ans) contraste avec une survie pouvant dépasser 70 % dans les formes opérées au stade 1 (2, 3) ce qui justifie les efforts de détection précoce associés aux mesures de prévention du tabagisme et des risques professionnels ou environnementaux.

Le bénéfice escompté d'un dépistage précoce par la radiographie pulmonaire, en termes de mortalité spécifique par cancer du poumon, n'a pas été démontré à ce jour. La tomodensitométrie est en cours d'évaluation, au sein d'une population à risque (4).

Les marqueurs tumoraux sériques quantifiables en routine (ACE, NSE, CYFRA 21-1) n'ont pas fait leur preuve dans le diagnostic et le dépistage du cancer bronchique primitif (5).

L'exposition aux carcinogènes entraîne l'accumulation séquentielle d'anomalies génétiques et épigénétiques, puis la sélection d'un clone cellulaire tumoral, au sein d'un « environnement moléculaire » qui lui offre un avantage de survie et permet sa croissance incontrôlée et sa prolifération. La détection, au sein d'une population à risque, de ces anomalies génétiques ou épigénétiques et d'éventuelles modifications de l'environnement, regroupées sous le terme de biomarqueurs moléculaires et génétiques, offre des possibilités de diagnostic et de prise en charge précoce de lésions pré-néoplasiques au pronostic incertain.

Un biomarqueur fiable, sensible et peu coûteux, réalisable sur un prélèvement de petite taille ou peu invasif (sang, expectorations), non irradiant et corrélé au stade d'évolution tumorale, permettrait de cibler les investigations radiologiques et histologiques plus « agressives » vers une population à risque (tabagisme, exposition professionnelle).

Ce chapitre, après un rappel des différents gènes et molécules impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire, est consacré aux méthodes de détection et aux applications pratiques que l'on peut espérer mettre en place.

Génome et protéome

Au sein du cycle cellulaire, les nombreuses voies de signalisation impliquent (fig. 1) :

– les facteurs de croissance qui se fixent sur les récepteurs de surface ;
– les « seconds messagers », qui génèrent des signaux intra-cytoplasmiques d'entrée en cycle et de progression vers la mitose ;
– les facteurs de régulation du cycle cellulaire ;
– les facteurs de transcription ;
– les effecteurs tels que les facteurs de contrôle de la sénescence ou des processus de mort cellulaire par apoptose ;

– les facteurs de réparation de l'ADN ;
– les facteurs de migration et d'adhésion ;
– les facteurs de différenciation.

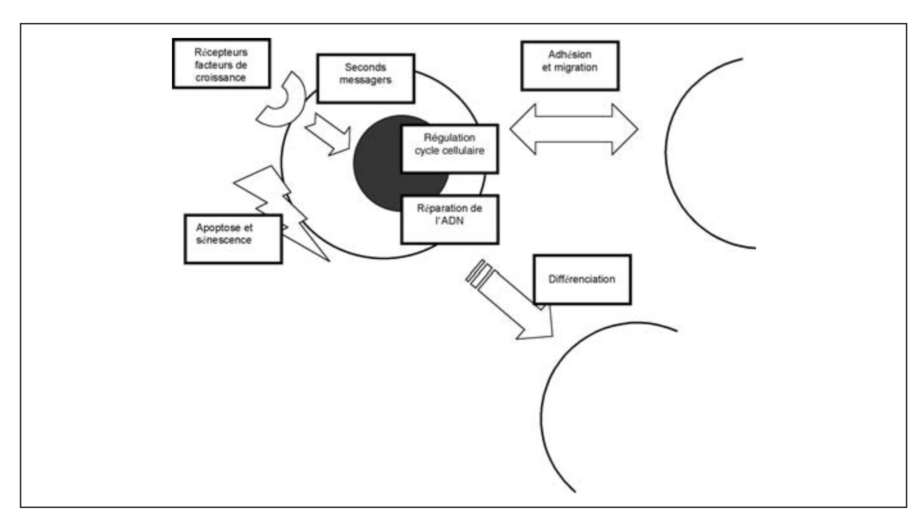


Figure 1 - Mécanismes impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire.

Cet ensemble fonctionnel comprend les oncogènes, gènes dominant dont l'activation incontrôlée induit ou maintient la transformation cellulaire, et les gènes suppresseurs de tumeur, codant pour des protéines inhibant la prolifération cellulaire dont l'inactivation aboutit également à la progression tumorale.

Parmi les voies de signalisation majeures, le réseau p53-gène du rétinoblastome représente un véritable verrou moléculaire de contrôle de l'arrêt du passage en mitose (point de contrôle G1-S ou G2-M) et de passage en apoptose lorsque les lésions de l'ADN induites par les carcinogènes ne peuvent être réparées (fig. 2).

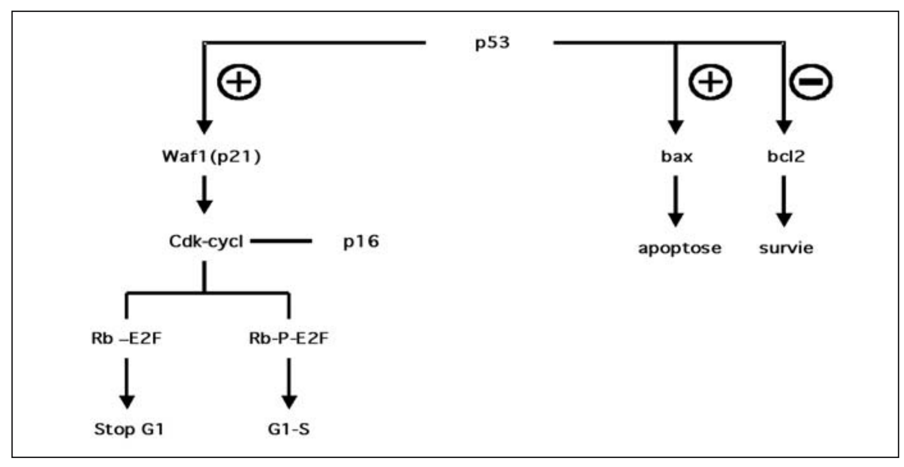


Figure 2 - Voie de signalisation p53-gène du rétinoblastome.

L'expression anormale d'un oncogène ou la dysfonction d'un gène suppresseur de tumeur entraîne la dérégulation de cette voie de signalisation, et, à terme, l'apparition et la croissance d'un clone cellulaire tumoral. Dans le cancer du poumon, au moins un des éléments de cette voie est altéré. Il en résulte une perte de l'arrêt, surtout en G1, mais parfois en G2, avec prolifération incontrôlée et, fréquemment, perte de l'apoptose. Il peut également s'y associer une perte de la sénescence par activation de la télomérase, enzyme clé de la stabilité et de l'immortalité cellulaire.

La génomique s'applique à établir une carte génétique et à décrire la fonction des agents biologiques impliqués dans le développement, l'homéostasie et la réponse à l'environnement d'un organisme. Appliquée à la cancérogenèse, elle consiste à décrire les anomalies génétiques (mutations ponctuelles, ré-arrangement ou délétions chromosomiques) ou épigénétiques (méthylations aberrantes) qui vont entraîner l'expression anormale d'un oncogène ou la dysfonction d'un gène suppresseur de tumeur, avec une instabilité génomique globale et le développement d'une tumeur.

Le génome s'exprime au niveau de l'ARN messager ou des produits protéiques dont l'ensemble représente le protéome. La protéomique, appliquée à la cancérogenèse, consiste à décrire et à quantifier l'ensemble des protéines résultant de l'expression des gènes anormaux, les modifications post-transcriptionnelles dont elles ont fait l'objet, ou leurs interactions. Elle s'intéresse ainsi aux protéines impliquées dans la survie et le développement du clone tumoral, ou synthétisées par les cellules de l'environnement en réponse à la prolifération tumorale.

L'application de la génomique et la protéomique au dépistage précoce du cancer bronchique nécessite donc une bonne connaissance des différents mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans la croissance cellulaire, et de ce fait, des principaux oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur normalement intégrés dans ce cycle (tableau I).

Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes

Parmi les gènes suppresseurs de tumeur, p53 a un rôle central. Il est considéré comme le « gardien du génome ». Son activation entraîne l'arrêt de la division cellulaire en G1, par inhibition des enzymes clés, puis l'apoptose ou la réparation cellulaire. Sa mutation en fait un oncogène, surexprimé au cours du processus de carcinogenèse de 70 % des cancers non à petites cellules (CNPC).

Le gène du rétinoblastome (Rb) a un rôle d'inhibition de la prolifération cellulaire selon son niveau de phosphorylation qui l'a fait reconnaître comme l'un des premiers gènes suppresseurs de tumeur dans les années quatre-vingt. Il est impliqué dans de nombreuses tumeurs, dont les carcinomes bronchiques (80 % des cancers à petites cellules, CPC).

Au sein du réseau p53-gène du rétinoblastome, les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (cdk), comme p16, jouent un rôle dans la phosphorylation de Rb et donc la prolifération cellulaire. P16INK4 inhibe la phosphorylation de Rb par le complexe cycline D1.

Tableau I - Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

	Rôle dans le cycle cellulaire
Oncogènes	
EGF-R : récepteur facteur de croissance	Angiogenèse Prolifération
Ras : second messager	Prolifération Différenciation
Myc : facteur de transcription	Prolifération
Cyclin D1 : second messager	Transition G1-S
Bcl2 : effecteur mitochondrial	Anti-apoptose
Anti-oncogènes	
FHIT : mal connu	Adhésion Apoptose
p53 : facteur de transcription	Apoptose Arrêt en G1
p14 : régulation du cycle	Arrêt en G2
Bax : effecteur mitochondrial	Apoptose
Rb : régulation du cycle	Arrêt en G1
P2/waf1: régulation du cycle	Arrêt en G1
P16 INK4 : régulation du cycle	Arrêt en G1

Le complexe WAF1/p21 permet l'interaction de p53 avec le cycle cellulaire par inhibition des cdk2. Ces gènes sont impliqués dans la cancérogenèse bronchique aux stades précoces.

Il en est de même pour Bax et Bcl2 qui tous deux régulent l'apoptose par une balance entre Bax, induisant l'apoptose, et Bcl2, qui la réprime. La résultante est une perte d'apoptose par activation de Bcl2, oncogène, et inactivation de Bax, gène suppresseur.

La fonction de gène suppresseur de tumeur s'observe en dehors de cette voie de signalisation. Ainsi, la perte de fonction de FHIT, gène présent sur le bras court du chromosome 3, induit une perte d'apoptose de mécanisme mal élucidé.

On peut également classer dans cette catégorie les gènes de « susceptibilité » dont le polymorphisme modifie la fonction aboutissant à un défaut de réparation de l'ADN, pour un gène comme XPD, ou à un défaut de détoxification, pour les gènes de la famille de GST par exemple.

Les oncogènes

Ces gènes sont impliqués de façon physiologique, à des stades critiques de la croissance et de la différenciation cellulaire, et activés de façon anormale dans les processus de cancérogenèse.

Parmi les facteurs de croissance, l'EGF-récepteur est hyperactivé dans la majorité des CNPC, mais les processus paraissent différents entre cancer malpighien où l'activation ne traduit peut-être qu'une différenciation et les adénocarcinomes, où la présence de mutation a, non seulement un intérêt diagnostique, mais aussi une implication thérapeutique (sensibilité au gefitinib, inhibiteur de tyrosine kinase).

Parmi les seconds messagers, dont le rôle est de transmettre le signal de prolifération de la membrane cellulaire vers le noyau, K-ras est activé dans 30 % des adénocarcinomes, mais de façon intéressante au stade le plus précoce d'hyperplasie alvéolaire atypique.

La protéine myc joue un rôle majeur dans la différenciation cellulaire et en particulier lors du passage de la phase G1 à S. Les gènes myc sont fréquemment activés aux stades avancés, mais les anomalies ont été peu étudiées au stade précoce du cancer du poumon.

Parmi les cyclines intervenant dans le réseau p53/Rb, les cyclines D1 et E sont activées aux stades de lésions pré-néoplasiques (6).

Enfin, il existe une perte de sénescence au stade précoce des cancers du poumon. Les télomères sont des séquences ADN répétées à l'extrémité des chromosomes eucaryotes ayant pour fonction de stabiliser les chromosomes en les liant à la membrane nucléaire. La télomérase est une enzyme qui permet d'éviter la perte de séquences télomériques à chaque cycle cellulaire et garantit ainsi l'immortalité cellulaire. Une activité télomérase anormalement intense peut être détectée dans les cellules fœtales, les cellules souches et les tumeurs, y compris à un stade pré-néoplasique (7, 8).

Il est également constaté une activation des métallo-protéases et de plusieurs de leurs inhibiteurs à des stades précoces de l'oncogenèse.

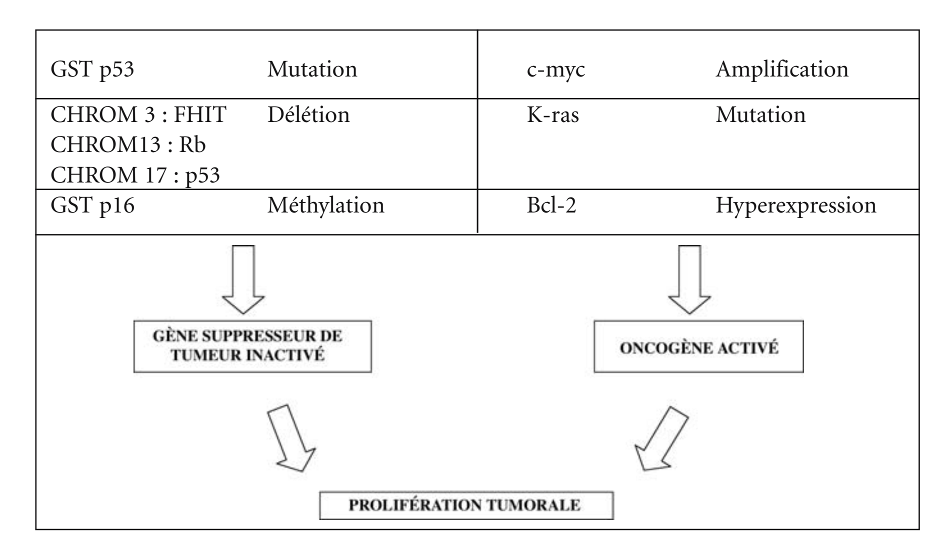
Mécanismes de l'oncogenèse

La carcinogenèse bronchique est un processus d'accumulation séquentielle d'anomalies génétiques et moléculaires sur l'ensemble de l'arbre respiratoire. Celui-ci porte les stigmates de l'exposition carcinogénique sur une muqueuse histologiquement normale bien avant le diagnostic de carcinome bronchique avéré et les garde longtemps après l'arrêt de l'exposition (9).

L'événement initial est le plus souvent l'exposition à un carcinogène (le tabac dans 85 % des cas). Un fumeur sur dix cependant va développer un cancer du poumon, ce qui souligne le rôle d'une susceptibilité individuelle (polymorphisme des gènes de réparation de l'ADN et des gènes de détoxification).

Cette exposition conduit, par l'accumulation d'anomalies génétiques ou protéiques, à une instabilité génétique, à l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, et ainsi à la sélection d'un clone cellulaire tumoral (fig. 3).

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur précédemment cités sont potentiellement impliqués dans ce processus par des mécanismes variés et à des stades différents.



GST p53	Mutation	c-myc	Amplification
CHROM 3 : FHIT CHROM13 : Rb CHROM 17 : p53	Délétion	K-ras	Mutation
GST p16	Méthylation	Bcl-2	Hyperexpression

Figure 3 - Mécanismes de l'oncogenèse.

La susceptibilité génétique

Elle est très difficile à dégager des facteurs confondants (tabagisme en particulier) et s'exprime par :
- un polymorphisme génétique : modification d'un acide nucléique sans modification de fonction apparente ;
- une mutation inhibitrice (plus rarement) ;
- une perte d'allèle (perte de matériel sur un chromosome maternel ou paternel).

L'instabilité génétique globale

Elle se manifeste par :
- une instabilité des microsatellites, séquence non codante associée ou non à des gènes impliqués dans le processus de cancérogenèse ;
- une perte d'allèle.

L'inactivation d'anti-oncogènes

Elle repose sur :
- les mutations inhibitrices par substitution ou insertion ;
- les pertes de matériel chromosomique, délétion ponctuelle, perte d'allèle ou perte visible à l'examen du caryotype ;
- les événements épigénétiques tels que la méthylation.

Les gènes suppresseurs de tumeur ayant un caractère récessif, la perte d'expression protéique nécessite généralement l'altération des deux allèles maternels et paternels par association des mécanismes précédents.

Les mutations inhibitrices reposent le plus souvent sur l'insertion ou la substitution d'un ou de plusieurs nucléotides, ce qui aboutit à la non-expression de la protéine correspondante ou à l'expression d'une protéine tronquée.

Plusieurs types de mutations peuvent survenir au niveau du gène de p53, certains codons mutés (sites « hotspot ») étant caractéristiques du carcinome bronchique (10). Il existe une corrélation forte entre ces mutations et le tabagisme cumulé (11).

Les inactivations avec pertes de matériel chromosomique peuvent conduire à l'inactivation successive des deux allèles (homozygotie) ou à la mutation d'un allèle et la délétion du second (hétérozygotie). Il s'agit d'événements précoces souvent détectés au stade pré-néoplasique.

Les anomalies du chromosome 3, premières décrites, sont retrouvées dans les CPC de façon quasi systématique, mais également dans les tumeurs carcinoïdes et neuro-endocrines, et plus rarement dans les CNPC.

De nombreux gènes suppresseurs de tumeur ont été pressentis dans cette région, en particulier FHIT (3p14.2), dont la délétion semble fréquente dans les dysplasies (12, 13). La perte d'hétérozygotie au niveau 3p14 – 3p25 est observée dès le stade d'hyperplasie (14).

De la même façon, on peut citer les délétions du chromosome 13, en particulier en 13q14, correspondant au gène du rétinoblastome (Rb). Son inactivation est retrouvée dans plus de 80 % des carcinomes neuro-endocrines de haut grade, dans 10 % des lésions pré-néoplasiques et des carcinomes *in situ*, mais le processus de délétion n'est pas seul en cause (15-17).

Les anomalies du chromosome 17 (17p) correspondent à une délétion du gène de la protéine p53. On le retrouve dans sa forme altérée dans 75 % des CPC et 50 % des CNPC, mais également dans les métaplasies et les dysplasies modérées à sévères (18, 19), avec une délétion associée à une mutation.

Les délétions homozygotes peuvent également concerner le gène p16 (20).

Les inactivations épigénétiques avec méthylation sont des phénomènes survenant, par définition, en aval du gène, avec modification de l'expression du gène et de la synthèse des protéines correspondantes, sans modification de la séquence du gène. Il s'agit d'un mécanisme de contrôle de l'expression du gène par méthylation des îlots CPG, ce qui concerne une forte proportion du génome humain. Les zones dé-méthylées correspondent en général aux promoteurs de gènes, permettant leur expression. La méthylation aberrante des promoteurs d'un gène aboutit à son inactivation et au développement d'un carcinome bronchique. L'inactivation peut être bi-allélique, par méthylation simultanée des deux allèles ou mono-allélique associée à une délétion de l'autre allèle.

Phénomène précoce, les méthylations aberrantes peuvent être liées à une exposition tabagique et à l'âge (21), indépendamment de l'apparition d'une tumeur.

Le gène suppresseur de tumeur p16 est fréquemment inactivé par méthylation, ce qui correspond à environ 25 % des carcinomes bronchiques. La perte d'expres-

sion de p16 par méthylation est fréquemment retrouvée dès le stade de dysplasie modérée. L'inactivation de p16 par méthylation, délétion et mutation, par ordre décroissant de fréquence, est retrouvée dans 50 % des CNPC (20).

De la même façon, p15, GSTμ1, O6-MGMT, TIMP-3 et DAP-kinase sont des gènes suppresseurs de tumeur susceptibles d'être inactivés par méthylation au cours de la cancérogenèse (22-24).

Les mécanismes de dé-acétylation pourraient également être en cause dans l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (25, 26).

L'activation d'oncogènes

Elle peut résulter :
– de phénomènes d'amplification génique ;
– d'une mutation génique activatrice ;
– d'un mécanisme épigénétique tel que l'hyperexpression par ré-arrangement, par déméthylation ou sans cause identifiée.

Une altération mono-allélique suffit en général à cette activation (caractère dominant).

L'amplification se définit par l'augmentation anormale du nombre de copies d'un gène. L'amplification extra-chromosomique génère des chromosomes surnuméraires appelés « chromosomes-minute ».

Les amplifications géniques concernent, entre autres, les gènes c-myc (27) et C-erb-B2, anormalement exprimés dans 30 à 60 % des CNPC.

Les mutations oncogéniques sont classiquement illustrées par les gènes de la famille ras. La majorité des mutations du proto-oncogène K-ras concerne le codon 12 (30 % des adénocarcinomes du fumeur et seulement 5 % des non-fumeurs). Il s'agit d'une mutation précoce dans le cancer pulmonaire, y compris à un stade pré-néoplasique, puisqu'il a été décrit dans les hyperplasies atypiques et les dysplasies sévères. Son apparition précoce et le faible nombre de mutation en cause laissent augurer de son intérêt dans la détection du carcinome bronchique à un stade très précoce (28, 29). Associé à l'hyperexpression de c-erb-B2, il semble caractériser les adénocarcinomes de mauvais pronostic (30).

L'hyperexpression de proto-oncogènes peut être consécutive à une amplification ou peut résulter d'une mutation dans des zones régulatrices contiguës au proto-oncogène. L'hyperexpression de Bcl2, inhibant l'apoptose dans la balance Bcl2-Bax, est détectée dans environ 30 % des CNPC, les CPC et également les lésions pré-néoplasiques (31). Un ré-arrangement peut entraîner l'activation d'un oncogène par fusion d'un proto-oncogène avec un second gène et production d'une protéine anormale dont l'activité est augmentée, ou juxtaposition d'un proto-oncogène avec la région activatrice d'un autre gène (32).

EGF-R est surexprimé dans 80 % des cancers bronchiques non à petites cellules, en particulier dans les adénocarcinomes, par polysomie du chromosome 7 avec trisomie, soit par ré-arrangement de son bras court (7p11-7p13).

L'hyperexpression de la cycline D1 induit une hyperphosphorylation de Rb et ainsi la perte de sa capacité d'arrêt en G1. On la retrouve dans 45 % des carcinomes bronchiques et 30 % des dysplasies (20). De la même façon, l'hyperexpression de la cycline E entraîne l'hyperphosphorylation de Rb à la fin de G1. On la retrouve dans les CNPC et les lésions pré-néoplasiques (33).

Dans sa forme altérée, p63 exerce une compétition négative avec p53 au niveau de ses sites de liaison. L'hyperexpression de p63 peut ainsi générer un signal de croissance cellulaire dans les CNPC (34, 35).

La déméthylation aberrante d'oncogène entraîne leur expression, normalement réprimée (36).

Cette accumulation d'anomalies génomiques et protéomiques conduit à un point de non-réversibilité à partir duquel l'évolution vers le carcinome est inéluctable : le suivi prospectif de 48 patients « à risque » a montré une association significative entre le nombre de lésions identifiées parmi cinq gènes (p53, cycline D1, cycline E, bax-bcl2) et le grade des lésions pré-néoplasiques détectées. Ainsi, les lésions présentant deux anomalies génétiques ou plus étaient significativement à risque d'évoluer vers le carcinome *in situ* ou le carcinome invasif (6).

Il est possible actuellement situer chronologiquement l'apparition de certaines altérations au cours de l'histoire naturelle du carcinome bronchique (tableau II). Toutes les équipes cherchent à déterminer le point de non-retour, qui rassemblera probablement plusieurs anomalies.

Tableau II - Chronologie des lésions génétiques et moléculaires.

Muqueuse normale	***Hyperplasie***	***Métaplasie***	***Dysplasie***	***Carcinome in situ***	***Carcinome***
3p-	⟶	⟶	⟶	⟶	⟶
9p-	⟶	⟶	⟶	⟶	⟶
17p-	⟶	⟶	⟶	⟶	⟶
	Aneuploïdie	⟶	⟶	⟶	⟶
		Mutations p53	⟶	⟶	⟶
			Mutation ras	⟶	⟶
				Télomérase + FHIT	⟶
				Délétion Rb	⟶

Ces anomalies peuvent donc être identifiées au stade de carcinome bronchique, et la plupart d'entre elles sont préférentiellement rattachées à certains types histologiques (tableau III).

Tableau III - Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

	Rôle dans le cycle cellulaire	*Histologie*
Oncogènes		
EGF-R :	Angiogenèse	CNPC
	Prolifération	
Ras :	Prolifération	CNPC
	Différenciation	Adénocarcinome
Myc :	Prolifération	Toutes
cyclin D1 :	Transition en G1-S	CNPC
Bcl2 :	Anti-apoptose	CPC-CNPC
Anti-oncogènes		
FHIT	Adhésion	CNPC
p53	Apoptose	Toutes
	Arrêt en G1	CNPC épidermoïde
		CPC
p14	Arrêt en G2	CPC > CNPC
Bax	Apoptose	Toutes
Rb	Arrêt en G1	CPC > CNPC
P21/waf1	Arrêt en G1	CNPC
$p16^{INK4}$	Arrêt en G1	CNPC

Protéome et carcinome bronchique

L'étude du protéome repose sur l'hypothèse que la seule étude de l'ADN et de l'ARN ne suffit pas à identifier l'ensemble des gènes exprimés, ou non, à l'origine du processus de cancérogenèse.

En aval des modifications génomiques, des mécanismes post-translationnels, tels que la phosphorylation, la glycosylation, la protéolyse, vont influencer la fonctionnalité protéique.

De même, l'environnement tumoral est constitué de protéines :

– visant à la survie et au développement du clone tumoral (oncoprotéine p53, par exemple) ;
– synthétisées par l'hôte en réponse à cette population cellulaire (protéines de l'inflammation, hormones, anticorps anti-antigènes de tumeur : anticorps anti-Hu, par exemple) ;

– synthétisées en réponse aux oncoprotéines présentes en quantité anormale (anticorps anti-p53 par exemple).

L'ensemble de ces protéines peut faire l'objet d'une détection dans le cadre du dépistage précoce du carcinome bronchique (37-40). Les données les plus récentes sont encore très fragmentaires.

Méthodes de détection des mécanismes de l'oncogenèse

Le dépistage précoce repose donc sur la détection d'anomalies génétiques ou protéiques accumulées à des stades évolutifs différents de la cancérogenèse. Cette détection doit pouvoir se faire de façon précoce, simple et par des techniques peu invasives. Elle doit être spécifique du processus tumoral et quantitativement corrélée à la progression tumorale. Enfin, son coût doit être minimal pour une utilisation en routine et à grande échelle.

Matériel

Les méthodes de détection de ces anomalies reposent sur différents types de matériel :

– *prélèvements de tissu tumoral par biopsies bronchiques ou trans-thoraciques et liquide d'aspiration bronchique ou de lavage broncho-alvéolaire :* ces deux approches sont invasives et ne peuvent être réalisées que sur des populations très ciblées en complément de l'analyse histologique et cytologique ;

– *analyse des expectorations spontanées ou induites :* elle pose le problème de la bonne qualité et de la durée du recueil (de quinze à trente minutes). Elle représente une sensibilité moyenne de 65 % selon les études (22 à 98 %) qui augmente avec la taille de la tumeur, sa localisation proximale, le type épidermoïde, le nombre d'échantillons prélevés (48-50). La sensibilité de ce type d'analyse semble pouvoir être optimisée par une technique dite de « cytométrie à haute résolution », qui repose sur l'analyse de la densité et de la répartition de l'ADN, avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 98 % vis-à-vis des cellules pré-néoplasiques et néoplasiques (44, 45). Cette technique nécessite validation ;

– *analyse de l'air expiré :* elle a été proposée sur le principe de la détection des composants volatils tels que les alcanes et les composants aromatiques expirés en quantité anormale par les patients porteurs d'un carcinome bronchique (46) ;

– *analyse du sang :* la détection de l'ADN tumoral sérique circulant semble réunir davantage de critères de bonne qualité d'un dépistage précoce. Néanmoins, l'absence d'études portant sur de larges populations et la faible reproductibilité des résultats nécessite des études supplémentaires sur le sujet. L'étude des profils protéiques vient de débuter.

Méthodes

Il est important de différencier les méthodes *in situ*, dont le prototype est l'immuno-histochimie sur coupe de tumeur, et les méthodes sur broyat ou fluides, qui ont des seuils de détection très faibles et permettent l'étude simultanée de nombreux gènes sur de faibles quantités de matériel grâce à l'utilisation de « micro-arrays ». Ces dernières requièrent cependant une étape de validation *in situ*, lorsqu'un gène (ou une protéine) est identifié car les risques d'artefact ou d'erreur d'interprétation sont grands.

Schématiquement, toutes les techniques de « génomique » sont basées sur l'appariement ou le non-appariement (hybridation) des bases nucléotidiques complémentaires de l'ADN et de l'ARN. À partir d'un point de départ sur une séquence génique (amorce) de l'ADN ou de l'ARN, deux enzymes ADN polymérase et ARN reverse transcriptase, permettent de synthétiser des séquences d'oligonucléotides complémentaires (cDNA) que l'on pourra amplifier (PCR quantitative) pour une utilisation diagnostique (présence, absence, quantification pour l'expression) ou utiliser comme sonde d'hybridation avec un système de marquage radioactif ou « froid » (fluorescence ou autre). Ce marquage peut se faire *in situ* :

- sur coupe (hybridation d'ARN messager sur coupe histologique) ;
- sur les noyaux (technique de FISH ou CGH pour montrer l'absence ou l'excès d'une séquence, d'un gène, d'un segment de chromosomes…).

Par manipulation préalable de l'amorce ou du matériel génique, il est possible de mettre en évidence des méthylations aberrantes, par exemple.

Enfin, le développement des micro-nanotechnologies ont entraîné l'essor de nombreux micro-arrays permettant la préparation automatisée et le dépôt en quantités infimes des échantillons sur des supports adaptés, leur analyse et, grâce au développement de programmes bio-informatiques, l'interprétation de la masse de données de résultats acquis.

L'essentiel des techniques dérive de ces principes.

Détection des polymorphismes et mutations activatrices ou inhibitrices

La recherche s'effectue sur l'ADN qui a pour avantage d'être très résistant, ne nécessitant pas de fixation ou de conservation complexe, et d'être amplifiable ; les applications essentielles sont la recherche :

- de mutations de Ras, qui ont l'avantage d'être ponctuelles et situées sur seulement deux codons (zone codante d'un gène), permettant une recherche très ciblée et sensible (une cellule pour 100 000 cellules normales) ;
- de mutations de p53 mais avec utilisation de puce p53 car les possibilités de mutations sont trop nombreuses et les micro-arrays permettent de couvrir le champ d'investigation ;
- de mutations de l'EGF-récepteur, secteur en pleine évolution ;

– de polymorphisme des gènes de réparation ou détoxification en utilisant des puces dédiées.

On peut utiliser :

– des biopsies micro-disséquées : l'étude de biopsies de lésions pré-invasives montre que le nombre et la fréquence de survenue de ces mutations sont proportionnels à la sévérité des lésions (47) ;
– l'expectoration : la mutation de K-ras peut être détectée plus d'un an avant le diagnostic clinique d'adénocarcinome (48) ;
– l'ADN plasmatique (49, 50) ;
– les cellules normales pour la recherche de polymorphisme.

La recherche d'amplification n'entre pas dans le cadre du diagnostic précoce. La limite est le coût de ces techniques qui ne les rend pas encore applicables en pratique de dépistage courant.

Instabilité génétique et perte d'allèle

La recherche s'effectue sur l'ADN, avec hybridation de sondes polymorphiques qui vont se fixer sur les microsatellites pour mettre en évidence une instabilité globale ou, de façon différentielle, entre l'allèle paternel et l'allèle maternel, montrant une perte sur le tissu tumoral par rapport au tissu normal. Les applications sont nombreuses (pratiquement tous les gènes suppresseurs cités), mais peut-être un peu trop précoces. La limite est la contamination par le tissu normal autorisant l'analyse aux seuls échantillons très riches en cellules tumorales ou éventuellement à l'ADN plasmatique circulant. La technique FISH (*Fluorescent in situ hybridation*) par fixation simultanée d'une sonde spécifique du gène d'intérêt et d'une sonde spécifique du centromère du chromosome correspondant est actuellement trop longue pour être utilisable en routine (51). Mais les techniques multi-FISH sur brossage ou expectoration sont en cours d'évaluation ; il en est de même pour l'hybridation génomique comparative qui a des applications en hématologie et pourra se développer avec des techniques de micro-CGH-array.

Détection du processus de méthylation aberrante

Elle repose sur la technique dite « Methylation Specific PCR », réalisable sur les tissus prélevés, les expectorations et l'ADN circulant (52-57). Elle permet donc la détection de gènes suppresseurs de tumeur inactivés dans le processus de cancérogenèse. Les techniques de « micro-array » permettent l'étude simultanée d'un grand nombre de gènes.

Plusieurs études portant sur la détection de méthylations aberrantes dans les expectorations rapportent un taux de 55 à 100 % d'échantillons positifs avec méthylation aberrante de p16 chez des sujets porteurs de carcinome bronchique, et 3 à 35 % de faux positifs (55, 56), ce qui reste le point faible de ce type de technique. De la même façon, elle a pu être détectée sur des échantillons de plasma, ainsi que sur des échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire d'une forte

proportion de patients porteurs de carcinome bronchique, par une technique similaire (61).

On a ainsi pu mettre en évidence plusieurs gènes suppresseurs de tumeur qui présentaient une méthylation aberrante lors de l'analyse du liquide lavage broncho-alvéolaire de plus d'une centaine de sujets porteurs de carcinome bronchique, en quantité significativement supérieure aux sujets sains étudiés (62). À l'exception de FIHT, dont la méthylation semble davantage liée à l'exposition tabagique et n'est pas corrélée à l'apparition d'une tumeur bronchique, plusieurs gènes (p16, RARβ, H-cadherin, RASSF1A) ont été proposés comme marqueurs précoces du carcinome bronchique.

Protéomique

Elle consiste à détecter et quantifier les protéines résultant de l'expression des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur, mais également des protéines synthétisées dans l'environnement tumoral.

L'analyse sur gel bi-dimensionnel permet l'identification et la quantification de l'expression protéique. Couplée à la spectrométrie de masse (MS), elle permet l'analyse d'un grand nombre d'échantillons (au niveau du picogramme) en un temps réduit. En mesurant les peptides issus de la digestion de ces protéines, on identifie ainsi les modifications survenues au sein de cette protéine (63). La détection de protéines par spectrométrie de masse est donc très sensible, mais les deux facteurs limitants sont l'absence de système d'amplification correspondant à la PCR de l'ADN et la difficulté à détecter des protéines d'intérêt en très faible quantité au sein de tissus ou de fluides contenant des concentrations très importantes de protéines dites majeures. Les profils protéiques obtenus permettent de différencier le tissu normal et le tissu tumoral ou de séparer les classes de tumeurs, à partir de prélèvements tumoraux. Les profils protéiques obtenus au niveau du sang permettent également de détecter les sujets porteurs de cancer. L'identification des protéines elle-même est en cours de réalisation et de validation.

La technique MALDI-TOF MS (*Matrix-assisted laser désorption/ionisation time of flight mass spectrometry*), qui repose sur la spectrométrie de masse, permet de répertorier et d'étudier le profil protéique d'échantillons de tissus tumoraux issus de carcinomes bronchiques (64).

La technique de SELDI (fig. 4) (*Surface-enhanced laser desorption/ionization*), associée à la MS (*Ciphergen Biosystems*), permet la détermination rapide de profil peptidique et, en utilisant des empreintes de biopsie, de caractériser des classes histologiques de cancer du poumon.

Selon Yanagisawa *et al.*, le MALDI-TOF-MS permet la distinction entre tissu tumoral et tissu sain, et entre les différents types histologiques impliqués dans le carcinome bronchique. Elle permet de corréler le pronostic de la tumeur sous-jacente au motif protéique (47). Nous appliquons cette technique pour l'étude de lésions pré-néoplasiques, dans le but de définir la prise en charge en fonction du profil protéique des tissus prélevés.

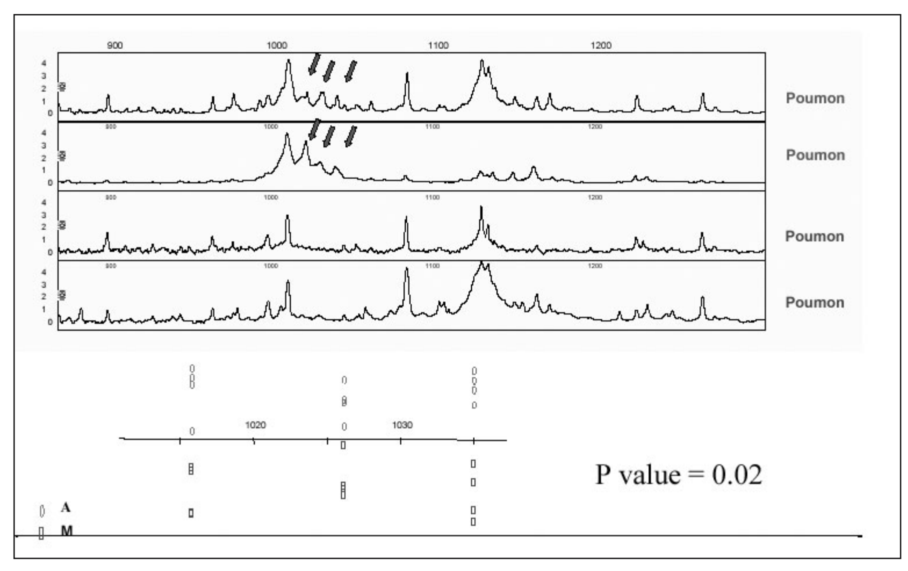


Figure 4 - Profil peptidique de l'empreinte de deux cancers malpighiens au-dessus et de deux adénocarcinomes au-dessous.

Cette technique pourrait également trouver sa place dans le dépistage précoce du carcinome bronchique, entre autres types de tumeurs, par détection des protéines de l'environnement tumoral (SNX25, BTG1, PEDF, thrombospondin 2) jusqu'ici identifiées sur des échantillons de tissus tumoraux, ainsi que sur des échantillons de liquides pleuraux en contexte tumoral (carcinome bronchique, mésothéliome ou tumeur pulmonaire secondaire) (37).

Nous avons débuté une étude du plasma et différentes protéines présentes chez les sujets porteurs de cancer du poumon sont en cours de caractérisation.

L'immunohistochimie et les techniques *in situ*

L'immunohistochimie reste la technique de référence pour valider *in situ* les anomalies d'expression d'un gène. Elle requiert bien sûr du tissu tumoral et donc une approche plus invasive, mais toutes les approches sus-décrites, avant de pouvoir être appliquées en routine, nécessitent pour le moment cette validation (voir le chapitre « Aspects morphologiques et moléculaires des lésions invasives broncho-pulmonaires : impact sur leur évolutivité », par E. Brambilla et S. Lantuejoul).

La détection dans les expectorations de la riboprotéine nucléaire A2/B1 par immunohistochimie, protéine de liaison de l'ARN impliquée dans son transport et sa maturation, a été proposée dans le dépistage précoce du carcinome bronchique. Elle est décrite dans de nombreux types histologiques de carcinome bronchique et pourrait être un marqueur précoce de l'évolution de lésions pré-néoplasiques vers l'adénocarcinome (65, 66), mais sa détection n'est actuellement pas validée.

Conclusion

La détection précoce du cancer bronchique par les biomarqueurs doit permettre d'orienter la prise en charge vers des méthodes diagnostiques plus invasives ou coûteuses, telles que la fibroscopie en fluorescence et le scanner thoracique spiralé, ainsi que la prise en charge thérapeutique et la surveillance de son efficacité dans une population à risque. Elle peut conduire à la détection et à la prise en charge précoce de lésions pré-néoplasiques.

On peut également extrapoler vers un traitement préventif ciblé vers les mécanismes moléculaires initiaux (agents déméthylants dans les processus de méthylation aberrante, inhibiteur de tyrosine kinase…).

Cependant, les études qui portent sur ces techniques concernent souvent de petits effectifs.

L'utilisation des biomarqueurs au titre d'outils de dépistage doit donc faire l'objet d'études plus vastes sur le long terme comme le protocole Biomarkscan que nous avons mis en place dans la région Rhône-Alpes et dans le cadre d'un projet européen (*EU Early Lung Cancer*) avec une douzaine d'autres centres avant d'en valider l'utilisation en routine. Elle ouvre des perspectives très séduisantes en termesde prise en charge du carcinome bronchique. Les enjeux actuels sont les suivants :
– validation de biomarqueurs sur des prélèvements de petite taille en complément de l'histopathologie, ou sur des échantillons non invasifs ;
– validation de microtechniques applicables en dépistage de populations à risque.

Références

1. Parkin DM (2001) Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2 : 533-43
2. Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111: 1710-7
3. Chue JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE (1999) Twenty years of phase III trials for patients with extensive stage small cell lung cancer : Perceptible progress. J Clin Oncol 17 : 1794-801
4. Moro-Sibilot D, Milleron B (2002) Groupe DEPISCAN. Screening for bronchial carcinoma. Rev Mal Respir 19 (6): 707-15
5. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs. Recommandations de la Société de pneumologie de langue française (1997) Rev Mal Respir 14 : S7-S9
6. Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, Moro D, Sturm N, Brambilla C, Brambilla E (2003) Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assesment of lung cancer. Clin Cancer Res: 2195-203
7. Lantuejoul S, Soria JC, Moro-Sibilot D, Morat L, Veyrenc S, Lorimier P, Brichon PY, Sabatier L, Brambilla C, Brambilla E. (2004) Differential expression of telo-

merase reverse transcriptase (hTERT) in lung tumours. Br J Cancer 22 90(6): 1222-9

8. Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, Rogers T, Lam S, Wistuba II *et al.* (1997) Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. Cancer Res 57(12): 2373-7
9. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC (Eds) (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon
10. Hollstein M, Rice K, Greenblatt MS, Soussi T, Fuchs R, Sorlie T, Hovig E, Smith-Sorensen B, Montesano R, Harris CC (1994) Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. Nucleic Acids Res 22(17): 3551-5
11. Dosaka-Akita H, Shindoh M, Fujino M, Kinoshita I, Akie K, Katoh M, Kawakami Y (1994) Abnormal p53 expression in human lung cancer is associated with histologic subtypes and patient smoking history. Am J Clin Pathol 102(5): 660-4
12. Sozzi G (1998) Deletions of the short arm of chromosome 3 and the FHIT gene in lung cancer In : Brambilla E, Brambilla C (Eds) Fundamental biology and clinical management – M Dekker, New York, Basel: 157-71
13. Sozzi G, Pastorino U, Moiraghi L, Tagliabue E, Pezzella F, Ghirelli C *et al.* (1998) Loss of FHIT function in lung cancer and preinvasive bronchial lesions. Cancer Res 58(22): 5032-7
14. Sundaresan V, Ganly P, Hasleton P *et al.* (1992) P53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumours are detectable in preinvasives lesions of the bronchus Oncogene 7: 1898-997
15. Gazzeri S, Gouyer V (1998) Inactivation of Rb gene and pRB function in lung cancer. In : Brambilla E, Brambilla C (Eds) Fundamental biology and clinical management. M. Dekker, New York, Basel: 191-209
16. Kratzke RA, Greatens TM, Rubins JB *et al.* (1996) Rb and p16 INK4 expression in resected non small cell lung tumors. Cancer Res 56: 3415-20
17. Hensel CH, Hsieh CL, Gazdar AF *et al.* (1990) Altered structure and expression of the human retinoblastoma suceptibility gene in small cell lung cancer Cancer Res 50: 3067-72
18. Iggo R, Gatter K, Bartek J, Lane D, Harris AL (1990) Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. Lancet 335: 675-9
19. Levine AJ (1997) p53, the cellular gatekepper for growth and division. Cell 88: 323-31
20. Brambilla E, Gazzeri S, Moro sibilot D, Lantuejoul S, Veyrenc S, Brambilla C (2003) Alterations of Rb pathway (Rb-p16 INK4-cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. Clin Cancer Res 5: 243-50

21. Belinsky SA, Palmisano WA, Gilliland FD *et al.* (2002) aberrant promoter methylationin bronchial epithelium and sputum from current and former smokers Cancer Res 62: 2370-77

22. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomano G, Gabrielson *et al.* (1998) Aberrant méthylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarkers for early diagnosis. Proc Natl Acad Sci 95: 11891-6

23. Zochbauer-Muller S, Fong KM, Virmani AK, Geradts J, Gazdar AF, Minna JD (2001) Aberrant promoter méthylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. Cancer Res 61(1): 249-55

24. Kurakawa E, Shimamoto T, Utsumi K, Hirano T, Kato H and Ohyashiki K (2001) Hypermethylation of p16 (INK4a) and p15 (INK4b) genes in non small cell lung cancer. Int J Oncol 19(2): 278-81

25. Tani M, Ito J, Nishioka M, Kohno T, Tachibana K, Shiraishi M, Takenoshita S, Yokota J (2004) Correlation between histone acetylation and expression of the MYO18B gene in human lung cancer cells. Genes Chromosomes Cancer 40(2): 146-51

26. Barz T, Ackermann K, Dubois G, Eils R, Pyerin W (2003) Genome-wide expression screens indicate a global role for protein kinase CK2 in chromatin remodeling. J Cell Sci 15: 116 (Pt 8): 1563-77

27. Brenan J, O'Connor T, Makuch RW, Simmons AD *et al.* (1991) Myc family DNA amplification in 107 tumors and tumor cell lines from patients with small cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimen. Cancer Res 51: 2566-71

28. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H (1999) Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. Am J Clin Pathol 111 (5): 610-22

29. Niklinski J, Niklinska W, chyczewski L, Becker HD, Pluygers E (2001) Molecular genetic abnormalities in premalignant lung lesions: biological and clinical implications. Eur J Cancer Prev 10 (3) : 213-26

30. Slebos RJC, Kibbelaar RE, Dalesio O *et al.* (1990) K-ras oncogene activation as a pronostic marker in adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 323: 561-5

31. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll JL, Moro D, Negoescu A, Brambilla C (1998) p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl2, Bax, and Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. Clin Cancer Res Jul 4 (7): 1609-18

32. Sy SM, Wong N, Lee TW, Tse G, Mok TS, Fan B *et al.* (2004) Distinct patterns of genetic alterations in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Eur J Cancer 40(7): 1082-94

33. Lonardo F, Rusch V, Langenfeld J, Dmitrovsky E, Klimstra DS (1999) Overexpression of cyclin D1 and E is frequent in bronchial preneoplasia and precedes squamous cell carcinoma development Cancer Res 59: 2470-6

34. Yang A, Kaghad M, Wang Y, Gillett E, Fleming MD, Dotsch V (1998) p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. Mol Cell 2(3): 305-16
35. Massion PP, Taflan PM, Rahman SM, Yildiz P, Shyr Y, Carbone DP, Gonzalez AL (2004) Role of p63 amplification and overexpression in lung cancer developpement. Chest 125: 102S
36. Segura-Pacheco B, Trejo-Becerril C, Perez-Cardenas E, Taja-Chayeb L, Mariscal I, Chavez A (2003) Reactivation of tumor suppressor genes by the cardiovascular drugs hydralazine and procainamide and their potential use in cancer therapy. Clin Cancer Res 9(5): 1596-603
37. Bard MP, Hegmans JP, Hemmes A, Luider TM, Willemsen R, Severijnen (2004) Proteomic analysis of exosomes isolated from human malignant pleural effusions. Am J Respir Cell Mol Biol 31(1): 114-21. Epub 2004 Feb 19
38. Anderson L, Seilhamer J (1997) A comparison of selected mRNA and protein abundances in human liver Electrophoresis 18(3-4): 533-7
39. Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ, Massion PP, Larsen PH, Carbone DP *et al.* (2003) Proteomic patterns of tumour subsets in non small cell lung cancer. Lancet 362: 433-9
40. Zhukov TA, Johanson RA, Cantor AB, Clark RA, Tockman MS (2003) Discovery of distinct protein profiles specific for lung tumors and pre-malignant lung lesions by SELDI mass spectrometry. Lung Cancer 40(3): 267-79
41. Mehta AC, Marty JJ, Lee FY (1993) Sputum cytology. Clin Chest Med 14(1): 69-85
42. Johnston WW, Bossen EH (1982) Ten years of respiratory cytopathology at Duke University Medical Center. III. The significance of inconclusive cytopathologic diagnoses during the years 1970 to 1974. Acta Cytol. 26(6): 759-66
43. Sing A, Freudenberg N, Kortsik C, Wertzel H, Klosa B, Hasse J (1997) Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. Acta Cytol 41(2): 399-408
44. Palcic B, Garner DM, Beveridge J, Sun XR, Doudkine A, MacAulay C, Lam S, Payne PW (2002) Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results. Cytometry 15; 50 (3): 168-76
45. Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A, Kohler CH, Nielsen L, Topalidis TH, Atay Z, Nakhosteen JA (2001) Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Évaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. Eur Respir J 18(6): 942-50
46. Phillips M, Cataneo RN, Cummin AR, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J (2003) Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. Chest 123(6): 2115-23

47. Brambilla C, Fievet F, Jeanmart M, de Fraipont F, Lantuejoul S, Frappat V, Ferreti G, Brichon PY, Moro-Sibilot D (2003) Early detection of lung cancer: role of biomarkers Eur Respir J, suppl. 39: 36s-44s
48. Somers VA, Pietersen AM, Theunissen PH, Thunnissen FB (1998) Detection of K-ras point mutations in sputum from patients with adenocarcinoma of the lung by point-EXACCT. J Clin Oncol 16(9): 3061-848
49. Chen JT, Ho WL, Cheng YW *et al.* (2000) Detection of p53 mutations in sputum smears precedes diagnosis of non msall cell lung carcinoma Anticancer Res 20: 2687-90
50. Andriani F, Conte D, Mastrangelo T, Leon M, Ratcliffe C, Roz L (2004) Detecting lung cancer in plasma with the use of multiple genetic markers. Int J Cancer 1; 108 (1): 91-6
51. Gazzeri S, Gouyer V, Vour'ch C, Brambilla C, Brambilla E (1998) Mechanism of p16 INK4A inactivation in non small cell lung cancers. Oncogene 16: 497-505
52. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E *et al.* (1998) Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. Proc Natl Acad Sci USA 29; 95 (20): 11891-6
53. Zochbauer-Muller S, Fong KM, Virmani AK, Geradts J, Gazdar AF, Minna JD (2001) Aberrant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. Cancer Res 1; 61(1): 249-55
54. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gilliland FD, Baylin SB, Herman JG, Belinsky SA (2000) Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum Cancer Res 2000 Nov 1; 60(21): 5954-8
55. Esteller M, Sanchez-Cespedes M, Rosell R, Sidransky D, Baylin SB, Herman JG Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum DNA from non-small cell lung cancer patients (1999) Cancer Res 1; 59 (1): 67-70
56. Kurasawa E, Shimamoto T, Utsumi K, Hirano T, Kato H, Ohyashiki K (2001) Hypermethylation of p16 (INK4a) genes in non small cell lung cancer. Int J Oncol 19(2): 277-81
57. Chaussade L, Eymin B, Brambilla E, Gazzeri S (2001) Expression of p15 and P15.5 products in neuroendocrine lung tumours: relationship with p15 INK4 methylation status. Oncogene 20: 6587-96
58. Virmani AK, Rathi A, Zochbauer-Muller S, Sacchi N, Fukuyama Y, Bryant D *et al.* (2000) Promoter methylation and silencing of the retinoic acid receptor-beta gene in lung carcinomas. J Natl Cancer Inst 92 (16):1303-7
59. Belinsky SA (2004) Gene-promoter hypermethylation as a biomarker in lung cancer. Nat Rev Cancer 4(9): 707-17
60. Chen JT, Chen YC, Wang YC, Tseng RC, Chen CY, Wang YC (2002) Alterations of the p16(ink4a) gene in resected nonsmall cell lung tumors and exfoliated cells within sputum. Int J Cancer 10; 98 (5): 724-31

61. Liu Y, An Q, Li L, Zhang D, Huang J, Feng X, Cheng S, Gao Y (2003) Hypermethylation of p16INK4a in Chinese lung cancer patients: biological and clinical implications. Carcinogenesis 24(12): 1897-901. Epub 2003 Sept. 11
62. Kim H, Mi Kwon Y, Kim JS, Lee H, Park JH Shim YM *et al.* (2002) Tumor specific methylation in bronchial lavage for the early detection of non small cell lung cancer. J Clin Oncol 2363-70
63. Arthur JW, Wilkins MR (2004) Using proteomics to mine genome sequences. J Proteome Res 3 (3): 393-402
64. Bischoff R, Luider TM (2004) Methodological advances in the discovery of protein and peptide disease markers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 15; 803(1): 27-40
65. Sueoka E, Sueoka N, Goto Y *et al.* (2001) Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 as a early cancer biomarker for occult cancer of human lungs and bronchial dysplasia. Cancer Res 61: 1896-902
66. Tominaga M, Sueoka N, Irie K *et al.* (2003) Detection and discrimination of preneoplastic and early stages of lung adenocarcinoma sing hnRNP B1 combined with the cell cycle relatedmarkers p16, cyclin D1 and Ki-67. Lung Cancer 40: 45-53

Bronchoscopie par autofluorescence : contribution au diagnostic précoce du cancer bronchique

M. Taulelle et C. Raspaud

Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans les pays développés (1). Il est responsable de plus d'un million de décès à travers le monde en 2001. Malgré des progrès significatifs au niveau de la détection ou du traitement, le pronostic reste sombre. Moins de 15 % des patients diagnostiqués survivent à leur maladie (2). La raison essentielle est que les malades sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. Le cancer bronchique évolue de manière silencieuse, la symptomatologie d'appel est souvent redoutablement banale et tardive. Cela explique qu'au moment du diagnostic plus de deux tiers des patients présentent un envahissement ganglionnaire médiastinal ou des métastases (3). Le pronostic de la maladie dépend étroitement de la précocité du diagnostic. La survie à cinq ans des stades I est en effet près de 70 % alors que si on différencie le stade plus limité, IA, elle est de 90 %. Ces constatations indiquent la nécessité de faire le diagnostic à un stade précoce de la maladie et constituent la base théorique du dépistage.

Malgré la fréquence de la maladie et la sévérité du pronostic, aucun effort allant dans le sens du dépistage n'a été initié dans nos sociétés. Il faut dire que la communauté médicale restait figée dans une attitude attentiste après plusieurs études ayant montré l'inefficacité du dépistage de masse par la radiographie thoracique systématique associée ou non à l'analyse histologique de l'expectoration dans les populations à risque (4-6). Tous les efforts se sont concentrés sur la prévention et la lutte contre le tabagisme alors qu'un cancer sur deux est diagnostiqué chez un ex-fumeur (7). Cette dernière constatation explique la nécessité d'un dépistage efficace. La situation a évolué avec l'utilisation du scanner comme outil de dépistage. Plusieurs études ont démontré la validité de cette approche permettant le diagnostic de la maladie à un stade infraclinique et donc le traitement à un stade précoce (8-10). L'utilisation du scanner spiralé se heurte cependant à plusieurs remarques. Si la supériorité du scanner sur la radiographie thoracique paraît établie dans le dépis-

tage du cancer bronchique (tableau I) il n'en demeure pas moins que le nombre de nodules mis en évidence constitue un problème non négligeable, car générateur éventuel de procédures diagnostiques invasives (11).

Tableau I – Taux de dépistage de lésions nodulaires par la radiographie standard *vs* le scanner.

	Prévalence par type de lésion
Scanner *vs* radiographie thoracique	0,03-0,12 *vs* 0,43-2,7 %
Nodule pulmonaire non calcifié	6 *vs* 66 %
Lésion maligne	0,4-2,7 %

En outre, le scanner spiralé n'est efficace que sur les lésions périphériques et ignore les lésions proximales.

Ces lésions ne peuvent être diagnostiquées que par l'analyse histologique de l'expectoration qui reste une technique peu développée dans notre pays, ou par la fibroscopie bronchique.

La mise au point de la fibroscopie en autofluorescence ouvre cependant des perspectives nouvelles en permettant d'envisager le diagnostic précoce des lésions proximales.

Prévalence des lésions proximales : le cancer proximal précoce (*Early Hilar Lung Cancer*)

On peut le définir comme une localisation précoce du cancer bronchique, infraclinique, siégeant au niveau de l'arbre bronchique proximal. Cette localisation est donc accessible à l'endoscopie bronchique et, par voie de conséquence, aux techniques curatives locales. La notion d'EHLC a été définie par Watanabe en 1991 (12) sur la base d'études analysant la survie de patients dépistés à un stade infraclinique et radiologique par analyses histologiques de l'expectoration. Les patients présentant un état dysplasique sur l'analyse de l'expectoration bénéficiaient d'un examen endoscopique permettant le diagnostic, la mise en route d'un traitement précoce et par voie de conséquence une meilleure survie. Il est difficile d'estimer la prévalence des formes proximales du cancer bronchique dans une population à risque. Il s'agit essentiellement de carcinomes épidermoïdes dont la fréquence décroît au profit des adénocarcinomes. Si on se réfère aux données statistiques nationales 21 850 cancers bronchiques ont été diagnostiqués en France en 1995. Les cancers épidermoïdes représentent 52,6 % des cancers chez l'homme et 22,3 % chez la femme (13).

Une étude pilote prospective récente évaluant le scanner spiralé et l'analyse histologique de l'expectoration a été publiée par Kaneko. Dans cette étude, 17 % des cancers bronchiques dépistés avaient une expectoration positive et un scanner normal. Il s'agissait essentiellement de tumeur épidermoïde centrale (14). L'étude du NCI-Mayo lung project montre une prévalence de 20 % pour les tumeurs dépistées uniquement par l'expectoration, le scanner étant normal (15). La prévalence estimée des cancers bronchiques proximaux précoces est donc située autour de

4 500 nouveaux cas par an dans notre pays. Ce chiffre est loin d'être mineur quand on connaît le pronostic de ces localisations tumorales qui sont pour la plupart diagnostiquées tardivement. La découverte d'un carcinome *in situ* procède à l'heure actuelle du hasard et non d'une stratégie ou procédure recherchant spécifiquement ce type de tumeur.

En résumé, nous devons retenir sur le cancer bronchique proximal précoce trois notions : cette forme de la maladie est fréquente, ce type de tumeur est sévère en termes de pronostic et enfin, diagnostiqué tôt il reste hautement curable.

Autofluorescence bronchique

Il est maintenant bien établi que l'endoscopie bronchique conventionnelle n'est pas efficace dans le diagnostic des carcinomes *in situ* (16). Seulement 29 % des lésions sont visibles, même pour un bronchoscopiste expérimenté.

L'autofluorescence bronchique a totalement modifié la donne.

Historique

L'histoire de la fluorescence débute au siècle dernier, dans les années trente où Sutro met en évidence sur une pièce opératoire une fluorescence naturelle émise par le tissu tumoral, différente du tissu sain quand il était exposé aux ultraviolets (17).

Par la suite, plusieurs systèmes utilisant cette propriété des tissus ont été développés et utilisés pour améliorer la sensibilité des examens diagnostiques des tumeurs. Ainsi, Lipson (18) dans les années soixante, puis Doiron (19) à la fin des années soixante-dix, ont montré que les lésions tumorales bronchiques devenaient fluorescentes quand elles étaient illuminées avec une lumière d'une certaine longueur d'onde. Toutes ces techniques nécessitaient l'injection préalable de substances photosensibilisantes comme l'hématoporphyrine ou ses dérivés. Les inconvénients liés à la photosensibilisation et le coût élevé expliquent la confidentialité de ses travaux.

À partir de 1990, la technique prend un nouvel essor avec la mise à disposition de matériel utilisant les propriétés de fluorescence naturelle des tissus, sans injection de produit photosensibilisant. Les lésions pré-néoplasiques modifient l'épaisseur et la structure de la muqueuse bronchique expliquant les « trous » de réflexion de la lumière à une certaine longueur d'onde. Le système Xillix-LIFE mis au point par S. Lam est fondé sur l'existence de différences spectrales d'autofluorescence des muqueuses bronchiques normales et néoplasique ou dysplasique après illumination en lumière bleue (442 nm) à l'aide d'une source Laser. L'autofluorescence du tissu normal est émise dans le vert et amplifiée grâce à une caméra. Les lésions tumorales apparaissent en négatif dans le brun (20). Le principe de l'autofluorescence repose sur la présence de fluorophores dans les cellules de la muqueuse bronchique. Ces fluorophores ont la particularité d'être fluorescents, c'est-à-dire de réémettre de l'énergie sous forme lumineuse en revenant à leur état de base après une excitation. Ils émettent une fluorescence verte lorsqu'ils sont excités par une lumière bleue.

Cette technique a été approuvée par l'*US Food and Drug Administration* comme méthode permettant de détecter les lésions précancéreuses bronchiques.

Ce n'est qu'en 1995 que la technique arrive dans notre pays, à Rouen (Pr L. Thiberville) et à Paris (Dr M. Leroy).

En 1999, deux nouveaux systèmes, le Pentax Safe 1000 et le D-light de Storz, plus simples d'utilisation, font leur apparition. Dans ces deux derniers systèmes, la source laser est remplacée par une lampe Xénon. La lumière blanche émise est filtrée, ne laissant passer que la lumière bleue. En 2002, le système Dafe de Wolf modifie les habitudes en montrant les anomalies de la muqueuse en rouge sur fond jaune. Cette année voit se profiler une nouvelle génération de Xillix, l'ONCO-LIFE. Dans ce système, la muqueuse normale émet toujours une fluorescence verte et la muqueuse anormale une fluorescence rouge qui est amplifiée.

Sensibilité et spécificité de l'autofluorescence bronchique

Il est maintenant parfaitement démontré que l'endoscopie sous autofluorescence est plus sensible que l'endoscopie conventionnelle pour un facteur allant de 1,6 à 6,3 dans le diagnostic des lésions prénéoplasiques (21, 22).

Lam *et al.* ont reporté l'expérience de plusieurs équipes réparties dans le monde entier utilisant le système LIFE sur la base d'examens portant sur plus de 1 000 patients (21, 23-27). Le pourcentage de lésions repérées par bronchoscopie conventionnelle seule s'élève à 40 %. Il existait une certaine disparité dans les résultats entre les équipes concernées : le pourcentage était de 27 % pour les équipes nord-américaines, 47 % pour les équipes européennes et 51 % pour les équipes japonaises. L'utilisation de la fluorescence se traduisait par une amélioration du taux de détection égale à un facteur 2. Là aussi, il existait des différences en fonction des équipes concernées. Le taux de détection était de 71 % aux États-Unis/Canada (2,6 fois plus que l'endoscopie conventionnelle), 83 % en Europe (1,8 fois) et 88 % au Japon (1,7 fois). Ces résultats n'étaient pas influencés par l'ordre des examens effectués (fluorescence avant ou après bronchoscopie conventionnelle) (28). Dans une étude plus récente, la séquence des examens et les endoscopistes eux-mêmes ont été randomisés (29), ni l'ordre des examens ni les endoscopistes avaient une influence significative sur les résultats obtenus : la fluorescence se traduisait par une meilleure sensibilité dans la détection des lésions de tout grade, sauf pour les *in situ* et les dysplasies sévères.

Une étude prospective multicentrique randomisée a été initiée pour évaluer le système Storz D-Light (30) ; 1 173 patients ont été inclus et répartis en deux groupes après randomisation. Un premier groupe était examiné par bronchoscopie conventionnelle puis par fluorescence, le deuxième groupe était examiné en bronchoscopie conventionnelle seule. Les résultats étaient exprimés en termes de prévalence. La prévalence des lésions diagnostiquées dans le premier groupe (endoscopie conventionnelle suivie de fluorescence) était 1,4 fois supérieure que celle mise en évidence par l'endoscopie conventionnelle. La prévalence pour les dysplasies

mineures et modérées était augmentée d'un facteur de 1,8 et de 1,3 pour les carcinomes *in situ*.

Toutes les études convergent pour affirmer une amélioration de la sensibilité des endoscopies sous fluorescence. En revanche, il est évident que l'amélioration de la sensibilité se fait au prix d'une moindre spécificité. Cela se traduit par une augmentation dans les études du nombre de faux positifs, ainsi que par une augmentation du nombre des biopsies. En effet, toute anomalie détectée par autofluorescence ne préjuge en rien sur la nature histologique du défaut de fluorescence constaté au cours de l'endoscopie.

Le manque de spécificité de la méthode est superposable aux performances du scanner dans le diagnostic des petits nodules pulmonaires (31). La grande sensibilité et le manque de spécificité caractérisent également d'autres outils de dépistage comme la mammographie, le dosage du PSA ou bien la recherche d'hémoglobine dans les selles.

Indications de l'endoscopie sous autofluorescence

Toute stratégie de dépistage ou de diagnostic précoce se heurte à la nécessité de définir les populations susceptibles d'en bénéficier. La détermination des populations à risque face au cancer bronchique demeure un problème crucial, pour l'heure non résolu. Un fumeur sur neuf est confronté à la maladie mais nous n'avons aucun critère pour le reconnaître. On peut cependant proposer l'endoscopie sous autofluorescence dans les situations cliniques suivantes.

Broncho-pneumopathie chronique tabagique symptomatique

Il semble logique de proposer une endoscopie sous autofluorescence dans une telle situation. La plupart des études actuelles « ciblent » ce type de patient présentant un trouble ventilatoire obstructif apparaissant comme un risque indépendant du tabac (32). La découverte chez de tels patients d'une lésion intramuqueuse rend possible un traitement local efficace. Cela est déterminant en cas d'insuffisance respiratoire interdisant une approche chirurgicale. Le projet SPORE (*Specialized program of research excellence*) initié par une équipe nord-américaine de Denver (33) a défini la population à risque susceptible de bénéficier d'un dépistage intensif selon trois critères : le tabagisme supérieur à 30 paquets-années, le VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique et l'existence d'une dysplasie à l'histologie de l'expectoration. Sur les 2 500 patients ayant fait l'objet du dépistage, ceux qui répondaient aux critères définis plus haut, les deux tiers étaient porteurs de lésions endoscopiques (dysplasie modérée, sévère ou carcinome *in situ*). Actuellement, des études sont menées pour des populations dont le tabagisme est de 20 paquets-année sans trouble ventilatoire obstructif.

Bilan initial d'une tumeur bronchique

Dans cette situation la fluorescence bronchique s'adresse à la tumeur elle-même et à l'arbre bronchique homo- et controlatéral.

En cas d'opérabilité limite, cet examen permet de mieux discerner les contours de la tumeur apportant ainsi plus d'informations au chirurgien.

La cancérogenèse n'est pas localisée, mais diffuse sur tout l'arbre bronchique, ce phénomène de cancérisation multifocale est nommé cancérisation en champs. Une étude étudiant la place de l'autofluorescence chez des patients devant être opérés a montré une localisation homo- ou controlatérale dans environ 10 % des cas (34). Cette étude doit inciter à un travail plus large pour confirmer ce résultat. Cependant il paraît logique de proposer une endoscopie sous autofluorescence chez de tels patients.

Surveillance des tumeurs préalablement traitées (bronchiques ou ORL)

Ce type de patient devrait bénéficier d'une recherche systématique de lésions métachrones. Une étude récente a mis en évidence l'intérêt de la méthode dans une telle situation (35). Le risque relatif de développer un cancer reste élevé dans ce type de population (7 à 26 %) (36).

Toute stratégie de dépistage associe le scanner spiralé et l'endoscopie sous autofluorescence. Cette association est logique : le scanner permettant la détection des lésions périphériques de petite taille, et l'endoscopie en autofluorescence s'adressant aux localisations proximales. Une étude récente a d'ailleurs validé cette approche (37). Dans celle-ci, un taux de dépistage de 3,1 % a été obtenu par utilisation d'une stratégie combinant étude histologique de l'expectoration, scanner et autofluorescence bronchique. L'étude portait sur des patients volontaires de plus de 50 ans, fumeurs ou ex-fumeurs. Ce résultat est remarquable et se compare favorablement avec le dépistage portant sur d'autres localisations tumorales. D'autres populations exposées à des substances cancérogènes, en particulier l'amiante, ont fait l'objet d'un dépistage ciblé permettant de valider une approche volontariste dans la recherche et la surveillance des lésions mises en évidence par l'autofluorescence (38).

La technique et ses limites

Les limites de la technique sont connues. L'inflammation de la muqueuse et toute cause d'hyperhémie rendent l'autofluorescence difficile, voire impossible. Tout traumatisme sur la muqueuse, qu'il soit direct ou secondaire à l'aspiration, va créer un défect de réflexion de la lumière. Ce qui est vrai pour un traumatisme dans l'immédiat l'est également pour un traumatisme ancien, en particulier les biopsies

réalisées au cours des endoscopies antérieures. C'est dire l'importance de la méthodologie dans la réalisation de l'acte : anesthésie locale rigoureuse pour éviter les secousses de toux, repérage précis des endroits faisant l'objet de prélèvement biopsique, aspiration prudente au large de la paroi bronchique sont autant de principes essentiels.

La gestion des biopsies réalisées doit être rigoureuse (numérotation des flacons en fonction de la topographie). L'interprétation des résultats nécessite un réel travail d'équipe avec l'histologiste, ce qui constitue une heureuse nouveauté.

Une autre limite de la méthode est constituée par la spécificité des défauts de fluorescence en fonction de la nature histologique de la tumeur dépistée. Les lésions induisant un défaut de réflexion sont souvent le fait de carcinomes épidermoïdes dont la topographie est fréquemment proximale. Les anomalies de fluorescence sont moins fréquentes pour les adénocarcinomes (dont la fréquence augmente) pour une proportion de 38 % (33).

Conclusion

L'intérêt de l'endoscopie sous autofluorescence n'est plus à démontrer. La technique augmente la sensibilité d'un facteur de 1,6 à 6 par rapport à l'endoscopie en lumière blanche. Comme toute technique nouvelle, elle pose autant de questions qu'elle résout de problèmes. En mettant en évidence des lésions pré-cancéreuses bronchiques, cette technique permet de mieux comprendre la cancérogenèse. À terme, cette démarche pourrait enfin aider à définir la population à risque susceptible de bénéficier des techniques de dépistage. D'autant plus qu'une étude récente semble montrer que le nombre de lésions dépistées par autofluorescence serait un élément important prédictif du développement du cancer (39).

D'autres études ont également montré que des lésions pouvaient spontanément régresser (40). L'histoire naturelle du cancer bronchique continue à poser problème. Quels sont les mécanismes induisant la transformation des lésions prénéoplasiques vers le carcinome *in situ*? Quelle est la vitesse avec laquelle ce processus s'accomplit? Quels sont les marqueurs de l'agressivité des lésions détectées? L'étude morphologique suffit-elle?

Toutes ces questions méritent des réponses précises pour échafauder une conduite à tenir rigoureuse et logique.

Dans une étude française récente, une population de 104 patients à haut risque a été étudiée sur une période de deux ans (41). Les lésions de bas grade (métaplasie et dysplasie légère) ont progressé rarement vers le carcinome invasif (2,5 %). Les dysplasies modérées évoluaient dans 3,5 %. Les lésions de haut grade (dysplasie sévère et carcinome *in situ*) étaient traitées en cas de stabilité ou de progression. Après deux ans, 47 % des lésions ont bénéficié d'un traitement endoscopique.

Les futurs développements de l'endoscopie, en particulier l'échoendoscopie, devraient permettre de mieux évaluer la profondeur de l'envahissement tumoral, afin de choisir la stratégie thérapeutique adaptée. En ce qui concerne les lésions pré-

néoplasiques, la possibilité de les mettre en évidence ouvre la porte à une chimio-prévention. Des études de phase II sont en cours aux États-Unis (42).

En fait, le principal mérite de cette technique est d'avoir, en permettant le diagnostic des lésions pré-cancéreuses, motivé les pneumologues et les anatomo-pathologistes à l'instar d'autres localisations tumorales. Le chemin reste long, les études futures devront montrer que cette démarche volontariste améliore de manière évidente la survie.

Exemple 1

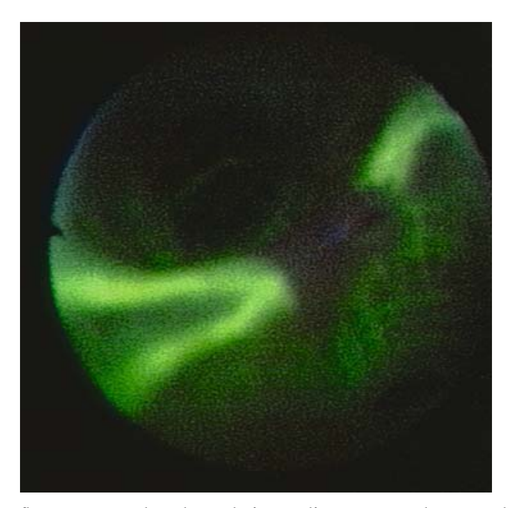


Figure 1 - Défaut de fluorescence localisé, il s'agit d'une métaplasie malpighienne avec dysplasie légère.



Figure 2 - Aspect en lumière blanche.

Exemple 2



Figure 3 - Aspect endoscopique en lumière blanche, irrégularité de l'éperon de division bronchique.

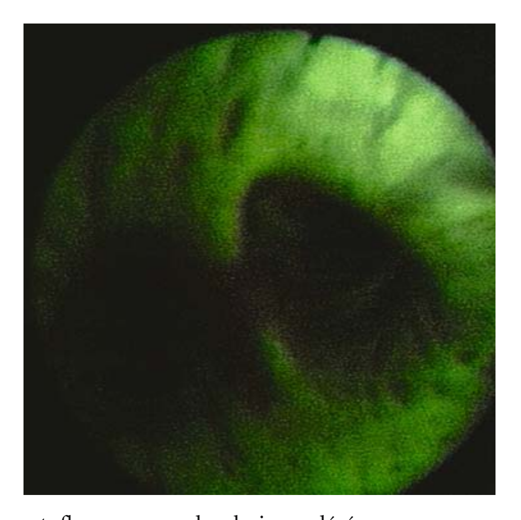


Figure 4 - Aspect en autofluorescence, dysplasie modérée.

Exemple 3

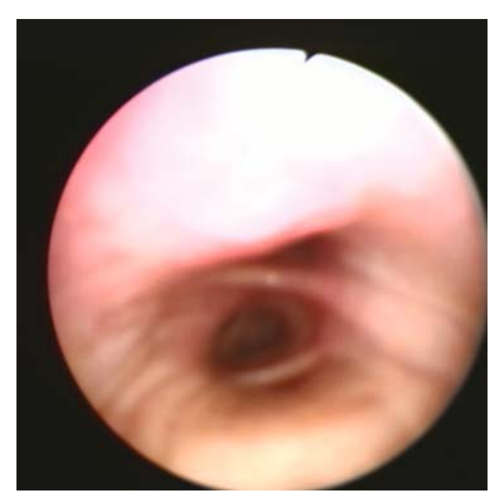


Figure 5 - Aspect en lumière blanche, légère boursouflure siégeant sur la face antérieure de la bronche intermédiaire dans sa partie distale.

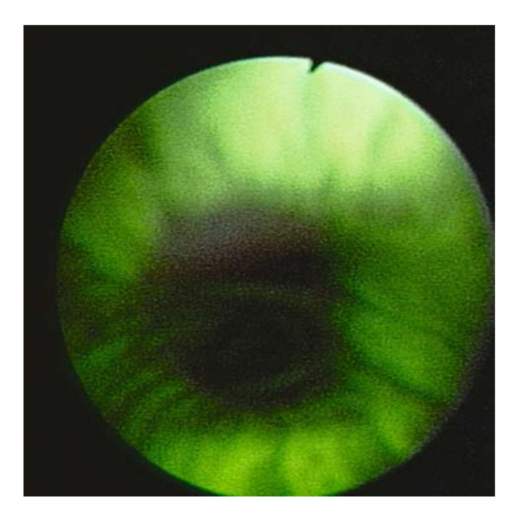


Figure 6 - Même aspect en autofluorescence, défaut de réflexion de la lumière net, dysplasie sévère.

Exemple 4



Figure 7 - Aspect en lumière blanche, lobaire supérieure gauche.



Figure 8 - Défaut de réflexion en autofluorescence, carcinome *in situ.*

Exemple 5



Figure 9 - Bronches œdémateuses, inflammatoires.

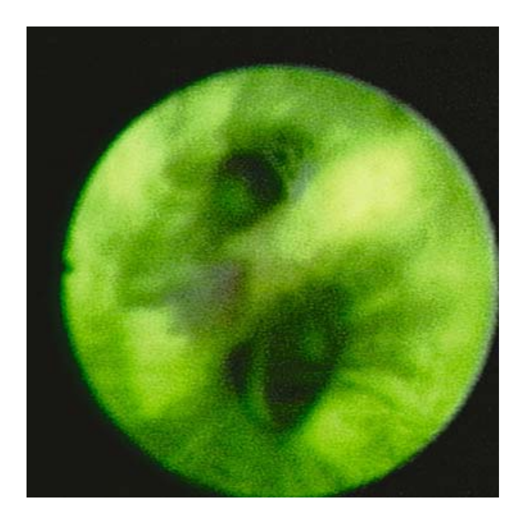


Figure 10 - Défaut de fluorescence à la base de l'éperon de division, métaplasie malpighienne.

Références

1. Parkin DM, Pisani P (1996) Screening for lung cancer. Cancer Treat Rev 86: 21-8
2. Fry WA, Mende HR, Winchester DP (1996) The national cancer data base report on lung cancer. Cancer 77: 1947-55
3. Ihde DC (1992) Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 327: 1434-41
4. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB (1987) Impact of earlydetection on the clinical course of lung cancer. Surg Clin North Am 67: 909-24
5. Kubik A, Polak J (1990) Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on population of high risk males in Czechoslovakia. Int J Cancer 45: 26-33
6. Tockman MS (1986) Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins Study. Chest 89: 324S-5S
7. Strauss G, Decamp M, Di Biccaro E *et al.* (1995) Lung cancer diagnosis is being made with increasing frequency in former cigarette smoker (abstract 1106). Proc Am Soc Clin Oncol 14: 362
8. Henschke CL, McCauley DI, Yankelevitz DF *et al.* (1999) Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. Lancet 354 (9173): 99-105
9. Henschke CL, Naidich DP, Yankelevitz DF *et al.* (2001) Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screenings. Cancer 92(1): 153-9
10. Swensen SJ, JettJR, Sloan JA *et al.* (2002) Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 165(4) : 508-13
11. Karl-Matthias Depperman (2004) Lung cancer screening- Where we are in 2004. Lung Cancer 45, Suppl. 2: S39-S42.
12. Watanabe LB, Shimizu J, Oda M *et al.* (1991) Early hilar lung cancer ; its clinical aspect. J Surg Oncol 48: 75-80
13. Zélicourt M, Detournay B, Comte S, Stockemer V (2001) Epidémiologie et coût du cancer du poumon en France. Bull Cancer 88(8): 753-8
14. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H *et al.* (1996) Peripheral lung cancer : screening and detection with low dose spiral CT *versus* radiography. Radiology 201: 798-802
15. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF *et al.* (1984) Early lung cancer detection : Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 549-54
16. Woolner LB (1983) Pathology of cancer detectedcytologically. In: Atlas of Early Lung Cancer: National Institutes of Health, US. Department of Human Health and Services. Tokyo: Igaku-Shoin: 107-213
17. Sutro *et al.* (1933) Examination of pathological tissue by filtred ultraviolet radiation. Arch Pathol 16; 346-9

18. Lipson *et al.* (1964) Further evaluation of the use of hematoporphyrin derivative as an aid for endoscopic detection of maligniant disease. Dis Chest 46: 676-9
19. Doiron *et al.* (1979) Fluorescence bronchoscopy for detection of lung cancer. Chest 76: 27-32
20. Hung MD, Lam S *et al.* (1991) Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Lasers Surg Med 11: 99-105
21. Lam S, MacAulay C, Le Riche J *et al.* (1994) Early localization of bronchogenic carcinoma. Diag Ther Endosc 1: 75-8
22. Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S *et al.* (2002) Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions and autofluorescence bronchoscopy. Chest 122: 1902-8
23. Yoromise H, Yanagihara K, Fukuse *et al.* (1997) Clinical experience with lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) in patients with lung cancer. J Bronchol 4: 205-8
24. Khanavkar B, Gnudi F, Muti A *et al.* (1998) Principles and results of autofluorescence (LIFE system) bronchoscopy compared to conventional bronchoscopy in the detection of early lung cancer. Pneumologie 52: 71-6
25. Thiberville L, Sutedja T, Vermylen P *et al.* (1999) A multicenter European study using the light induced fluorescence endoscopy system to detect precancerous lesions in high risk individual. Eur Respir J 14 (suppl 30) : 2475s
26. Nakhosteen JA, Khanavkar B, Muti A *et al.* (1997) Early diagnosis of lung cancer with autofluorescent (LIFE) bronchoscopy and automated sputum cytometry : the next generation. Atemw Lungenkrkh 23: 211-7
27. Ikeda N, Honda H, Katsumi T *et al.* (1999) Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. Diag Ther Endosc 5: 85-90
28. Venmans BJ, van der Linden H, van Boxen TJ *et al.* (1998) Early detection of preinvasive lesions in high risk patients, a comparison of conventional flexible and fluorescence bronchoscopy. J Bronchol 5: 280-3
29. Hirsch FR, Prindville SA, Miller YE *et al.* (2001) Fluorescence *versus* white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomised study. J Natl Cancer Inst 93: 1385-91
30. Haubinger K, en cours de publication.
31. Henschke CL, Mc Cauley DI, Yankelvitz DF *et al.* (1999) Early detection lung project : overall design and findings from baseline screening. Lancet 354: 99-105
32. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC *et al.* (1987) Airways obstruction and the risk for lung cancer. Ann Intern Med 106: 512-8
33. Wilbur A. Franklin MD (2004) Premalignant Evolution of Lung Cancer. Chest 125: 90S-4S
34. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T *et al.* (2000) Synchronus roetgenographically occult lung carcinoma in patients with respectable primary lung cancer. Chest 117: 779-85

35. Weigel TL, Kosco PJ, Dacic S *et al.* (2001) Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non small cell lung cancer patients. Ann Thorac Surg 71: 967-70
36. Arifa Pasic, Postmus PE, Sutedja TG (2004) What is early lung cancer? A review of the literature. Lung Cancer 45: 267-77
37. Mc William A, Mayo J, Mac Donald S *et al.* (2003) Lung cancer screening - a different paradigm. Am J Respir Crit Care Med 168: 1167-73
38. Paris C, Benichou J, Saunier F *et al.* (2003) Smoking status, occupational asbestos exposure and bronchial location of lung cancer. Lung Cancer 40: 17-24
39. Pasic A, Vonk-Noordegraaf A, Risse EHJ *et al.* (2003) Multiple suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients. Lung Cancer 41: 295-301
40. Venmans BJW, Van Boxem TJM, Smit EF *et al.* (2000) Outcome of bronchial carcinoma *in situ*. Chest 117: 1572-6
41. Bota S, Auliac JB, Paris C *et al.* (2001) Follow up of bronchial precancerous lesions and carcinoma *in situ* using fluorescence endoscopy. Am J Respir Crit Care Med 168: 1688-93
42. Cohen V, Khuri FR (2002) Chemoprevention of lung cancer: Current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev 21: 349-62

Aspects morphologiques et moléculaires des lésions pré-invasives broncho-pulmonaires : impact sur leur évolutivité

E. Brambilla et S. Lantuejoul

Le cancer du poumon est le plus fréquent des cancers dans le monde à ce jour (12,6 % de tous les cancers et 17,8 % des morts dues au cancer). Avec 1,2 million de nouveaux cas par an en 2001 et 1,1 million de morts, son incidence égale sa mortalité. Les seuls cancers curables sont ceux qui sont diagnostiqués au stade précoce (stades I-II), et qui sont chirurgicalement traitables. Les méthodes de détection par la bronchoscopie, notamment fluorescente, permettent la surveillance systématique chez les sujets à risque des lésions endobronchiques, tandis que les lésions périphériques sont la cible privilégiée des méthodes de détection radiologique par le scanner. Les formes précoces des cancers susceptibles de surveillance endoscopique ou radiologique sont les dysplasies et les carcinomes *in situ* bronchiques, précurseurs des carcinomes épidermoïdes, et, en périphérie, les hyperplasies atypiques adénomateuses et les carcinomes bronchiolo-alvéolaires de stade I précurseurs des adénocarcinomes invasifs. Adopter une attitude de surveillance systématique des sujets à risque, fumeurs, pour la détection précoce des cancers broncho-pulmonaires apparaît comme une nécessité lorsqu'on sait que l'incidence de ces cancers chez les patients ex-fumeurs est sensiblement comparable à celle observée chez les patients fumeurs. La détection précoce et une chimioprévention effective sont des approches cliniques prometteuses, à condition d'avoir identifié les marqueurs de gravité, à la fois morphologiques et biologiques, qui puissent permettre de stratifier les patients dans des protocoles cliniques et de mesurer le succès des chimiopréventions. L'approche clinique et thérapeutique des lésions prénéoplasiques broncho-pulmonaires repose sur trois concepts essentiels, valables tant au niveau proximal bronchique qu'au niveau distal parenchymateux :

a) le cancer invasif est le résultat d'un processus d'accumulation progressive des lésions génétiques activant les oncogènes et inactivant les gènes suppresseurs de tumeurs, au cours d'un processus multi-étapes qui s'accompagne d'une transformation morphologique (état pré-néoplasique) ;
b) les marqueurs génétiques, en raison de leur extrême spécificité et sélectivité, apparaissent comme des marqueurs idéaux des états précancéreux ;

c) le concept de cancérisation multifocale « en champ » s'est imposé, et la surface épithéliale dans son ensemble est la cible des carcinogènes, notamment du tabac expliquant que de multiples lésions intra-épithéliales se développent de façon synchrone ou asynchrone chez les patients exposés aux carcinogènes dans les voies aériennes à la fois supérieures et inférieures. Les moyens de détection précoce et les approches thérapeutiques devront tenir compte de cette multicentricité dans le temps et l'espace.

Actuellement, la connaissance de la chronologie du processus d'accumulation des lésions génétiques et moléculaires, parallèlement à l'aggravation des lésions morphologiques, reste imparfaite, et ni la séquence temporelle des lésions moléculaires ni leur articulation avec les stades morphologiques de dysplasie n'ont été clairement précisés. Étudier cette chronologie revient à élucider un certain nombre de marqueurs intermédiaires situés sur le parcours de la transformation maligne des cellules épithéliales respiratoires permettant de grader les lésions sur un plan « moléculaire » afin de stratifier les patients en fonction de leur niveau de risque de progression et de mesurer les effets des thérapeutiques chimiopréventives.

États prénéoplasiques bronchiques : dysplasies et carcinomes *in situ*

La dysplasie épidermoïde et le carcinome *in situ* sont des lésions pré-néoplasiques précurseurs des carcinomes épidermoïdes et forment un continuum de lésions histologiques reconnaissables dans l'arbre trachéo-bronchique où elles peuvent apparaître uniques ou multiples.

Aspect cytologique

La classification cytologique des lésions pré-néoplasiques par l'analyse des cellules exfoliées dans l'expectoration des sujets a été publiée par Saccomanno (1) et Frost (2) et consiste en une gradation des anomalies cellulaires microscopiques parallèles à celles observées sur les sections histologiques des bronches des fumeurs. La métaplasie malpighienne se traduit par des amas cellulaires plats, peu cohésifs. Les dysplasies (atypies) légères, modérées et sévères et le carcinome *in situ* se manifestent par des altérations cellulaires croissantes, avec augmentation de la taille cellulaire, du rapport nucléo-cytoplasmique, de l'éosinophilie (orangéophilie), de la grossièreté et de la granularité de la chromatine qui atteignent leur maximum dans le carcinome *in situ*. L'irrégularité croissante de la distribution des grains de chromatine et des contours de la membrane nucléaire sont caractéristiques (1, 3, 4), l'irrégularité du contour nucléaire apparaissant au niveau de la dysplasie (atypie) modérée.

Histopathologie

L'hyperplasie bronchique (hyperplasie des cellules de réserve) et la métaplasie malpighienne ne sont pas considérées actuellement comme des lésions pré-néoplasiques. Les lésions susceptibles de progression vers un stade ultérieur dites pré-invasives sont les dysplasies et les carcinomes *in situ* bien que le terme « pré-invasif » n'implique pas que leur progression vers le cancer invasif soit inéluctable. Toutes les lésions précitées jusqu'au carcinome *in situ* forment un continuum où existent des zones de recouvrement des critères définissant les catégories, provoquant une certaine inconstance et un défaut de reproductibilité de leur classification par les pathologistes. Une meilleure définition des « critères classants », les plus objectifs possibles, a été récemment donnée par la classification de l'OMS pour la définition de dysplasies modérées et sévères, ainsi que du carcinome *in situ*, et a considérablement amélioré la reproductibilité inter-pathologistes de la classification des lésions pré-néoplasiques (5, 6) (fig. 1). Par définition les dysplasies et le carcinome *in situ* n'envahissent pas le stroma et respectent la membrane basale. On peut observer la protrusion de boucles vasculaires du chorion dans l'épaisseur de l'épithélium, dans des lésions appelées dysplasies malpighiennes angiogéniques (7), précédemment rapportées sous le terme de micropapillomatose (8, 9).

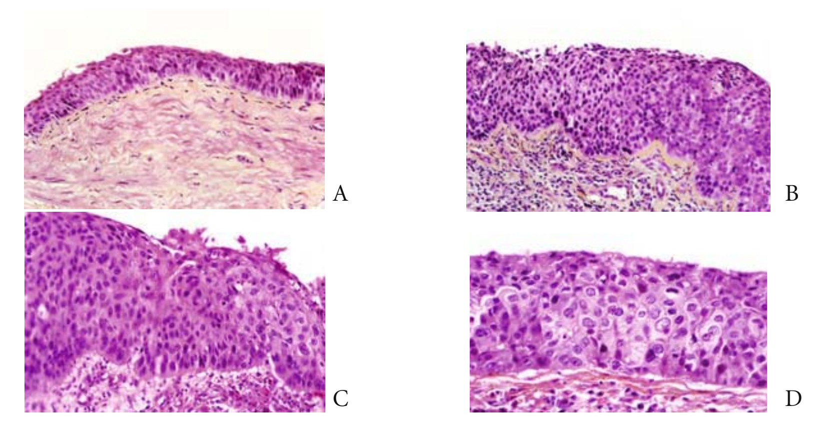


Figure 1 - Aspects microscopiques des dysplasies et du carcinome *in situ*.
A. Dysplasie légère : épaisseur de l'épithélium, anisocytose et pléiomorphisme discrètement augmentés dans le tiers inférieur, noyaux orientés verticalement.
B. Dysplasie modérée : épaisseur augmentée, hyperdensité cellulaire des deux tiers inférieurs et moyens, anisocytose et pléiomorphisme modérés, maturation et aplatissement au tiers supérieur.
C. Dysplasie sévère : épaisseur nettement augmentée anisocytose et pléiomorphisme marqués, noyaux anguleux et nucléolés, peu de maturation, aplatissement en surface.
D. Carcinome *in situ* : anisocytose et pléiomorphismes intenses, absence de maturation, défaut d'orientation des noyaux, chromatine grossière et irrégulière.

Expression anormale des protéines régulant la croissance tumorale et l'invasion

Une variété de changements d'expression phénotypique accompagne les dysplasies malpighiennes incluant l'augmentation de l'expression du récepteur à l'EGF (10-12), du récepteur HER2/Neu (13), des cytokératines 5/6 (14), de Bcl2 (15), et du VEGF (16, 17). Le marquage du collagène de type IV permet d'identifier les ruptures de la lame basale épithéliale. L'augmentation progressive des sécrétions des métalloprotéases matricielles MMP, de la stromélysine-3 et de leurs inhibiteurs (TIMP-1 et 2) et été montrée dans les dysplasies, les carcinomes *in situ* et les carcinomes micro-invasifs en relation avec des ruptures de la lame basale (18, 19). Une progression linéaire de l'activité proliférative indiquée par le marqueur Ki-67 (MIB-1) est corrélée étroitement avec le grade de la pré-néoplasie indiquant l'accélération des divisons cellulaires (20, 21).

Un certain nombre de variations d'expression par rapport à l'épithélium bronchique normal sont la traduction plus spécifique de l'activation des oncogènes et de la perte du produit protéïque des gènes suppresseurs de tumeurs.

Expression de la protéine p53

La protéine p53, codée au locus chromosomique 17p13, est un facteur de transcription considéré comme un gardien de l'intégrité du génome. En réponse au stress (dommage de l'ADN, stimuli oncogéniques), p53 induit l'expression de gènes comme les inhibiteurs des cyclines (P21), GADD45 et bax qui régulent l'arrêt en G1 (via Rb) et l'apoptose, et Mdm2 servant de rétrocontrôle négatif. L'activation par mutation (substitution d'une seule base) est la plus fréquente des mutations survenant dans les cancers, notamment pulmonaires.

La protéine 53 produit du gène suppresseur de tumeur TP53 est stabilisée dans une forme fonctionnelle inactive par une mutation ponctuelle de la séquence génique et hyperexprimée de façon aberrante dans 70 % des cancers bronchiques. L'immunohistochimie ne révèle que celles qui provoquent une stabilisation anormale de la protéine (80 % des mutations de p53). En effet, 20 % des mutations introduisent un codon non sens ou une altération d'un site d'épissage entraînant l'absence d'ARN messagers et de protéines (phénotype p53 nul). Ce phénotype mutant nul ne peut pas être distingué par l'immunohistochimie d'une protéine p53 normale. Par contre, la stabilisation de la protéine et son accumulation dans au moins 20 % des noyaux cellulaires formant des îlots de cellules p53 positives dans la zone suprabasale de l'épithélium bronchique, est fortement corrélée à l'existence de mutations dans la séquence génique (immunophénotype mutant) (fig. 2). De nombreuses études ont décrit l'immunophénotype mutant de p53 avec hyperexpression dans les lésions pré-néoplasiques (15, 22, 23). L'analyse d'une série de lésions pré-néoplasiques de patients sélectionnés avec ou sans cancer a montré que l'immunophénotype p53 mutant était présent dans 30 % environ des dysplasies, avec une fréquence significativement croissante des dysplasies légères au carcinome

in situ. L'immunophénotype p53 mutant était d'une part restreint au groupe des patients porteurs d'un cancer dans une analyse rétrospective (15) et d'autre part associé à la survenue d'un cancer dans l'arbre respiratoire dans une étude prospective (24). La supériorité du pouvoir prédictif d'une immunoréactivité p53 par rapport à l'état de dysplasie sévère ou carcinome *in situ* avait été précédemment montrée (25, 26).

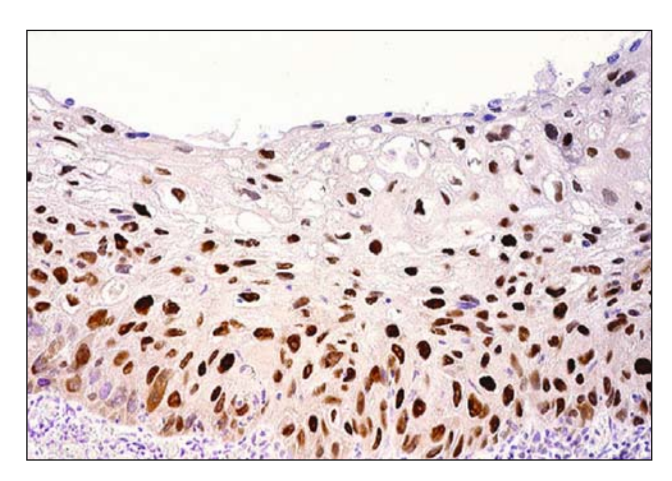


Figure 2 - Immunophénotye P53 mutant.
Immunomarquage P53 (DO7) nucléaire sur toute la hauteur de l'épithélium dysplasique.

La protéine p53 exerce ses fonctions d'aval (arrêt en G1 et apoptose) grâce à une double voie de signalisation qui contient les acteurs de ses fonctions. Sa mutation engendre une perte des fonctions globales, mais la dérégulation des acteurs de ses fonctions est en cause dans les cas où elle demeure sauvage (fig. 3).

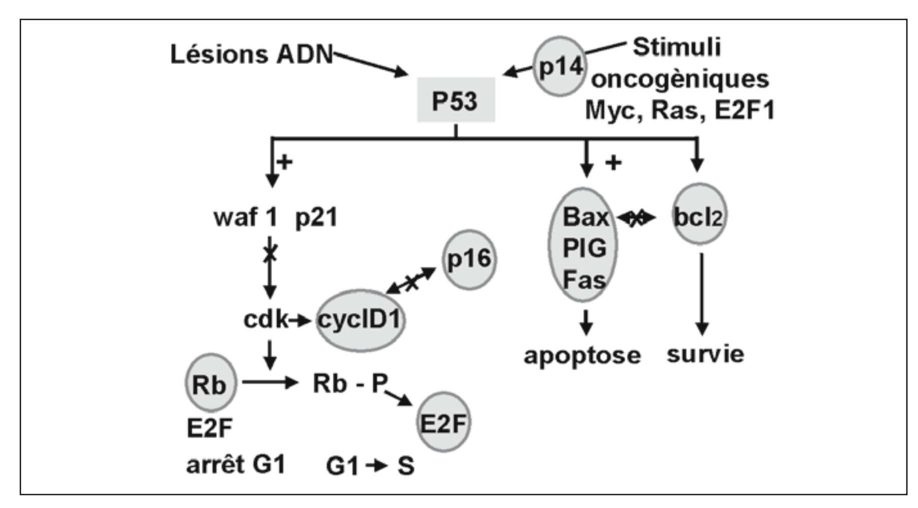


Figure 3 - Voie de signalisation de P53.

Dérégulation des fonctions de Rb (gène du Rétinoblastome)

La dérégulation de la phosphorylation de la protéine Rb est caractéristique des cancers non à petites cellules et des états dysplasiques. La protéine Rb sous sa forme déphosphorylée exerce un contrôle négatif sur la prolifération au point de restriction G1 du cycle cellulaire. Sa phosphorylation progressive, assurée par des complexes cyclines-dépendantes des kinases (cDK)-kinases, joue un rôle majeur dans la transition G1-S. Ces CDK-kinases sont négativement contrôlées par des inhibiteurs (les inhibiteurs des CDK comme $p16^{INK4}$) et positivement régulées par le taux d'expression des cyclines (cyline D1, cycline E). La perte de l'expression du gène $p16^{INK4}$, codé en tandem avec $p15^{INK4B}$ et $p14^{ARF}$ au niveau du chromosome 9p21, tout comme l'hyperexpression de la cycline D1 et/ou E, entraînent une hyperphosphorylation de la protéine Rb qui inactive sa fonction de contrôle du cycle cellulaire en G1. Ainsi, 50 à 70 % environ des cancers bronchiques non à petites cellules qui maintiennent l'expression d'une protéine Rb normale ont inactivé le gène p16 et perdu la protéine correspondante, tandis que 50 % présentent une hyperexpression de la cycline D1. Ces deux événements, non exclusifs l'un de l'autre, conditionnent la capacité de la protéine Rb à exercer son effet inhibiteur de prolifération. Nous avons démontré la perte de la protéine $p16^{INK4}$ dans 9 % des dysplasies modérées, 34 % des dysplasies sévères et des carcinomes *in situ* sur tissu congelé (27), et l'hyperexpression des cyclines D1 et E avec une fréquence croissante dans les dysplasies légères, modérées, sévères et les carcinomes *in situ* (24, 27). L'hyperexpression de la cycline D1 et E était exceptionnelle chez les patients ne développant pas de cancer, et la perte de la protéine p16 non rencontrée. Ces événements apparaissent comme des mécanismes indépendants, de la dérégulation du cycle cellulaire dans les états pré-néoplasiques et les cancers.

Les facteurs de susceptibilité à l'apoptose

Les facteurs de susceptibilité à l'apoptose pro- et anti-apoptotique, ont été concomitamment étudiés, notamment Bax et Bcl2. Nous avons pu démontrer une augmentation du niveau d'expression de Bcl2 et une décroissance du niveau de Bax progressant avec la sévérité croissante des états pré-néoplasiques (15, 24). Dans une étude prospective, aucun des marqueurs isolés précités n'avait de valeur prédictive vis-à-vis de la survenue d'un cancer bronchique dans l'arbre respiratoire du sujet (à distance quelconque de la pré-néoplasie considérée). Il n'existe à ce jour aucun marqueur individuel porteur d'une valeur prédictive suffisante de progression vers le cancer invasif. Une étude prospective récente indique que le cumul des anomalies moléculaires pourrait être associé au risque de survenue du cancer dans l'arbre bronchique (24) (fig. 4).

La télomérase

La télomérase hTERT est un complexe enzymatique à activité d'ARN polymérase qui comporte une protéine enzymatique (hTERT) et un ARN de transport (matriciel), qui synthétise les extrémités télomériques des gènes en catalysant la trans-

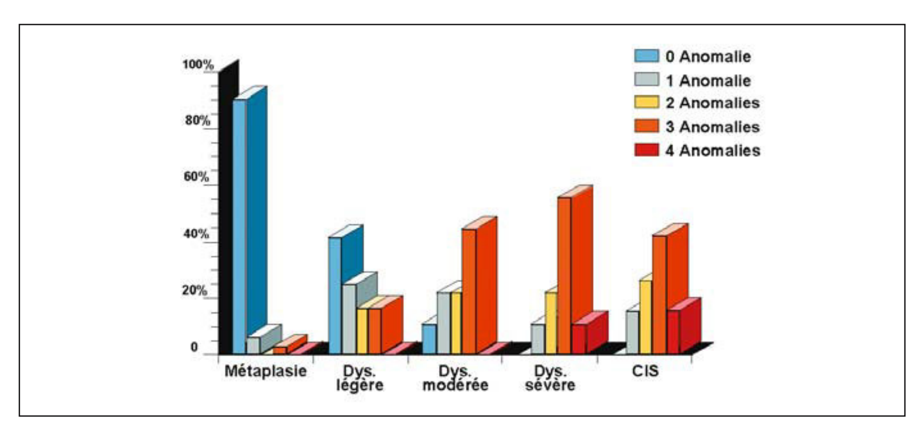


Figure 4 - Le nombre des anomalies moléculaires (P53, cycline D1, cycline E, Bcl2: bax ratio) augmente avec le degré de dysplasie. Le cumul de 2 ou plus de 2 anomalies est corrélé à l'émergence d'un cancer invasif dans les voies respiratoires (p = 0,02) (réf. 24 - Jeanmart *et al.*).

cription reverse de l'ARN matriciel. L'activité télomérase consiste à prévenir le raccourcissement systématique des brins télomériques des chromosomes lors des divisions cellulaires successives, dont le résultat final est la sénescence réplicative. L'activité télomérasique est très élevée lors de la mise en place des tissus embryonnaires à haut renouvellement, et disparaît dans les tissus adultes normaux où elle est réprimée. L'expression de la télomérase et sa réactivation sont constatées dans la majorité des cancers invasifs pulmonaires et de multiples néoplasies et prénéoplasies (28- 32). Nous avons observé une franche hyperexpression de la télomérase dès le niveau de dysplasie légère, tandis que la crise de raccourcissement des télomères, détectée par hybridation *in situ* des séquences télomériques (FISH télomérique) était précoce au niveau de la métaplasie malpighienne. La réactivation de la télomérase s'avère progressive depuis les dysplasies légères au carcinome *in situ* où elle atteint son niveau maximal, jamais égalé dans les cancers épidermoides invasifs (fig. 5). La réactivation de la télomérase peut être considérée comme un signe spécifique de carcinogenèse active, témoin de la nécessité d'une immortalisation des cellules parallèlement à leur perte de susceptibilité à l'apoptose, conduisant à générer des clones à croissance progressive. Nous avons en effet montré dans une étude récente que l'expression de la télomérase était corrélée à la perte de la capacité apoptotique, dont témoigne l'immunophénotype p53 mutant et l'existence d'un ratioBcl2 : Bax supérieur à 1 (indiquant la prévalence de la protéine anti-apoptogène Bcl2 sur la protéine pro-apoptogène Bax) et à l'index de prolifération Ki-67. La télomérase pourrait avoir une valeur prédictive associée aux altérations moléculaires dont le cumul a été significativement associé à la progression tumorale (24).

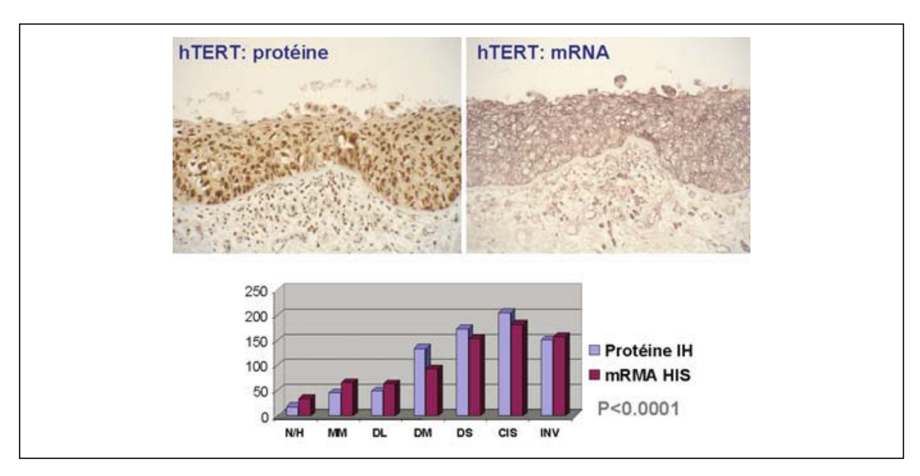


Figure 5 - Réactivation de la télomérase (hTERT) dans les lésions pré-néoplasiques bronchiques. Le niveau de l'expression de la télomérase hTERT et de son ARN messager augmente avec le degré de dysplasie. Il existe une étroite corrélation entre niveaux protéiques et d'ARNm ($p < 0{,}001$) (réf. 31 - Lantuejoul *et al.*).

Instabilité génétique et pertes d'allèles des gènes suppresseurs de tumeur

La microdissection des cellules épithéliales dysplasiques en vue de leur analyse génétique (anomalies numériques des chromosomes, du nombre de copies des gènes et de l'ARN) a permis d'analyser la séquence moléculaire des anomalies génétiques au cours du processus de progression tumorale (3, 33). L'aneuploïdie est fréquente dans les lésions dysplasiques de haut grade, de même que les pertes alléliques (LOH) de courte taille sont très précoces, fréquentes, et à de multiples sites chromosomiques dans l'épithélium bronchique apparemment normal des fumeurs et persistent longtemps après la cessation tabagique (34, 35). Les changements numériques du chromosome 7 sont fréquents et pourraient prédire le développement du cancer (36, 37). Une seule étude a rapporté les altérations numériques du chromosome 3 par une étude CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) qui est apparue très fréquente (38).

Les pertes d'allèle sont de plus en plus fréquemment notées sur plusieurs régions du chromosome 3p et au locus 9p21 dans l'épithélium normal et les métaplasies (34, 35). Les pertes d'allèles chromosomiques de fréquence intermédiaire dans des états dysplasiques incluent les pertes d'allèle à 8p21-23, 13q14 (RB) et 17p13 (P53) (39, 40). Les pertes d'allèle à 5q21 (APC-MCC region) seraient détectées à un stade tardif, essentiellement au niveau du carcinome *in situ* (39). Il convient de noter que les clones cellulaires (*clonal patches*) dysplasiques qui portent ces anomalies génétiques (perte d'allèles) sont de petite taille, estimée entre 40 000 et 300 000 cellules (41). La difficulté de détection des pertes géniques à leur niveau

est liée à l'exiguïté des clones, nécessitant la réalisation d'une microdissection pour identifier de façon sélective leurs anomalies.

Méthylation des gènes suppresseurs de tumeur

Le processus de méthylation des promoteurs de gènes fonctionnels conduit à l'inhibition de leur transcription et représente un mécanisme somatique d'inactivation de gènes à capacité suppressive de tumeur. La méthylation de p16INK4 a été détectée à des stades précoces des lésions pré-invasives malpighiennes avec une fréquence croissante durant la progression de l'hyperplasie basale à la métaplasie malpighienne à la dysplasie et au carcinome *in situ* (42, 43). La méthylation de p16INK4 des cellules issues du lavage bronchiolaire ou de l'expectoration de sujets avec ou sans cancer (44, 45) pourrait représenter un signe de détection précoce chez les sujets à haut risque, tabagiques ou non tabagiques, car elle est significativement plus fréquente chez les sujets porteurs de cancer (20 %) que chez les sujets sains non fumeurs (6 %) (44). En association à la méthylation de p16, quatre gènes potentiellement méthylés dans les cancers bronchiques ont été testés : RARβ, H-cadhérine, RAF-SF1, et FHIT. Le pourcentage de sujets sains sans cancer chez lesquels la méthylation d'un de ces gènes est détectée est de 6 % pour p16, 13 % pour RARβ, 3 % H-cadhérine et 4 % RAF-SF1 et 28 % pour FHIT, montrant que la méthylation de certains de ces gènes peut précéder le cancer, voire être indépendants du processus de cancérisation. Il existait, en effet, une forte corrélation entre l'âge, le tabagisme, et la méthylation de FHIT, alors que la méthylation de p16, RARβ, H-cadhérine et RAS-SF1 n'était associée ni à l'âge ni au tabagisme. Environ 70 % des lavages bronchiolo-alvéolaires de patients porteurs d'un cancer non à petites cellules montrait une méthylation d'au moins un de ces gènes, significativement plus fréquemment que chez les sujets sans cancer (44). Le processus de méthylation devrait probablement être étudié dans sa globalité par des analyses à haut débit (arrays de méthylation) pour correspondre aux résultats cliniques souhaités.

Évolutivité clinique des carcinomes *in situ*

L'évolution spontanée des CIS a été étudiée par des études longitudinales récentes impliquant la biopsie à intervalles réguliers de sites ayant reçu le diagnostic pathologique de CIS (46, 47). Dans la première, la moitié des CIS progressait en cancer invasif à six mois et dans la seconde, 1/32 CIS progressait en cancer à trois mois. Les séries suivantes de CIS traités localement (cryothérapie, thérapie photodynamique, laser) n'est pas aussi optimiste sur une longue période (48, 49). La réponse complète stable à un an était respectivement de 91 % et de 83 %, la rechute locale de 28 % à quatre ans et de 63 % à trois ans respectivement. En ce qui concerne les indicateurs cliniques d'évolutivité, ni l'existence d'un cancer synchrone, ni la persistance du tabagisme, ni le nombre de biopsies intermédiaires de la lésion n'avaient d'influence sur la progression vers le cancer invasif, alors que les lésions de CIS

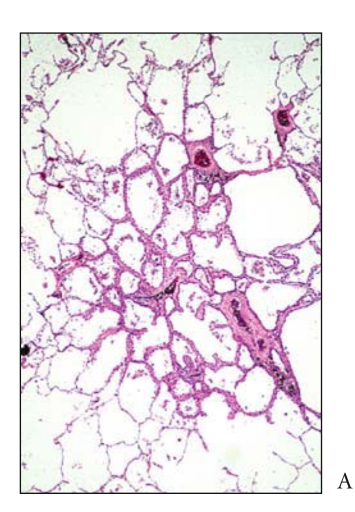
morphologiquement suspectes de micro-invasion étaient toutes évolutives à trois ans (49). En effet, la taille de la population clonale qui constitue ces lésions est telle que les coupes sériées dans un rayon environnant de moins de 300 µ font apparaître des clones différents, parfois invasifs. Il est d'ailleurs flagrant que les lésions dysplasiques de haut grade (dysplasie sévère et CIS) partagent le profil moléculaire des cancers invasifs. Il n'existe à ce jour aucun signe moléculaire ayant fait preuve de pouvoir prédictif patent pour l'évolution d'une lésion donnée. Le cumul des anomalies moléculaires désigné par des approches polyvalentes (amplification génique par FISH, anomalies numériques chromosomiques multiples simultanées par multi-FISH, dérégulation des protéines clés du cycle cellulaire, de l'apoptose et de l'immortalisation) ont un rôle à jouer dans cette prédiction, dans la mesure où ces évaluations *in situ* sur coupes en paraffine autorisent l'évaluation histopathologique simultanée du grade lésionnel.

Lésions pré-invasives des adénocarcinomes : hyperplasie atypique alvéolaire (HAA) et carcinome bronchiolo-alvéolaire

Hyperplasie atypique alvéolaire (HAA)

L'hyperplasie atypique alvéolaire est une prolifération localisée de cellules peu ou modérément atypiques le long de murs alvéolaires non modifiés, atteignant souvent les bronchioles respiratoires. Ces lésions focales périphériques du parenchyme alvéolaire mesurent le plus souvent moins de 5 mm et se situent dans un poumon non inflammatoire, et sans fibrose (fig. 6). L'hyperplasie atypique alvéolaire est le précurseur présumé des adénocarcinomes incluant le carcinome bronchiolo-alvéolaire et les adénocarcinomes mixtes avec composante bronchiolo-alvéolaire. Les HAA sont constatées incidemment dans la périphérie des adénocarcinomes pulmonaires qui ont fait l'objet d'une résection chirurgicale, et sont radiologiquement occultes (radiographie thoracique). Elles peuvent être uniques, multiples, et accompagner des carcinomes bronchiolo-alvéolaires ou autres adénocarcinomes eux-mêmes uniques ou multiples. Dépendant du nombre de coupes pratiquées dans le parenchyme pulmonaire péri-tumoral et de l'ardeur mise à leur recherche, leur incidence peut atteindre 20 % en périphérie des adénocarcinomes pulmonaires. Il s'agit pour la quasi-totalité de patients fumeurs (50).

L'imagerie radiologique des HAA est strictement réduite à l'expérience des dépistages par tomodensitométrie haute résolution (HTDM) (51, 52). Toutes les HAA présentent en TDM l'aspect en verre dépoli localisé, à limite nette, mesurant de 2-20 mm de diamètre typiquement non détectable sur une radiographie pulmonaire. Si toutes les HAA présentent l'aspect radiologique d'opacité en verre dépoli, l'opacité en verre dépoli peut correspondre à des aspects pathologiques aussi nombreux que maladies bénignes (infectieuses) (5 %), carcinomes bronchiolo-alvéolaires (jusqu'à 50 %) et autres adénocarcinomes à contingent bronchiolo-alvéolaire prédominant (10 à 25 % des cas) (51-54). Les HAA ne sont pas visualisés



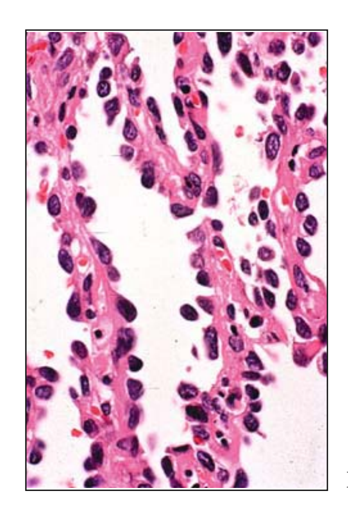


Figure 6 - Aspect histologique de l'hyperplasie atypique alvéolaire.
A. Lésion millimétrique caractérisée par la présence de cellules pneumonocytaires II peu ou modérément atypiques le long des cloisons alvéolaires peu modifiées.
B. Fort grossissement aspect modérément pléiomorphe des cellules ménageant des espaces intercellulaires.

par la tomodensitométrie par émission de positrons (PET). Leur dépistage par scanner spiralé haute résolution nécessite un diagnostic par biopsie transpariétale ou, mieux, chirurgicale. Celui-ci ne peut pas être affirmé sur un prélèvement cytologique (6).

Sur un plan morphologique, une difficulté réside dans le diagnostic différentiel entre ces lésions d'hyperplasie atypique et le carcinome bronchiolo-alvéolaire proprement dit non invasif, tous deux se présentant sous la forme d'opacité en verre dépoli.

Les cellules de type pneumonocytes II qui constituent les lésions d'HAA s'adossent sur des murs alvéolaires d'épaisseur normale ou discrètement épaissies par une fibrose collagène limitée à la lésion elle-même. Le pléiomorphisme cellulaire reste modéré et les cellules ménagent des espaces entre-elles. La gradation de ces lésions a été déconseillée pour n'être pas reproductible. Par différence avec l'HAA, le carcinome bronchiolo-alvéolaire présente une densité cellulaire supérieure, l'absence d'espace entre les cellules, des noyaux de plus grande taille et plus pléiomorphes. Il est cependant reconnu que l'HAA et le carcinome bronchiolo-alvéolaire représentent un continuum morphologique et que la distinction entre les HAA de grande taille et atypiques et le carcinome bronchiolo-alvéolaire reste difficile. Ce dernier est le plus souvent supérieur à 5 mm de diamètre.

Se basant sur la fréquente multifocalité des HAA, plusieurs études ont comparé la survie des patients avec ou sans HAA, et aucune différence n'a été montrée. Il n'y a pas d'indication de traitement curatif chirurgical à type de lobectomie chez des

patients présentant une HAA isolée. La surveillance radiologique est seule recommandée.

L'existence d'anomalies moléculaires qui sont caractéristiques des adénocarcinomes dans une certaine proportion des HAA est un argument en faveur de leur nature pré-néoplasique et soulève la question d'un risque évolutif supérieur de celles qui les portent. Les anomalies génétiques somatiques identifiées au niveau des HAA, comme la mutation de Ki-ras au codon 12, dans 15 à 39 % des HAA (55, 56) suggèrent que cette mutation préside au développement précoce des adénocarcinomes (30 à 50 % de mutations de Ki-ras). Les anomalies de séquence des gènes de p53 codant pour une protéine p53 mutée sont rares dans les adénocarcinomes, et plus rares encore dans les HAA, alors que la simple hyperexpression de p53 est plus fréquente. Une fréquence croissante des mutations de p53 depuis l'HAA jusqu'à l'adénocarcinome invasif suggère qu'il s'agit d'un signe de progression (56, 57).

Les pertes spécifiques d'allèles au chromosome 3p et 9p ont été observées à des stades très précoces et pourraient représenter l'événement le plus précoce de la carcinogenèse pulmonaire en général. Elles ont été détectées dans les HAA (58, 59). La perte de produits protéiques de ces gènes suppresseurs de tumeur comme FHIT (au locus 3p14), $p16^{INK4}$ (9p21) sont cependant tardives et très rares dans les HAA.

L'aneuploïdie (polysomie au chromosome 7) détectable par étude FISH augmente en fréquence depuis l'HAA aux adénocarcinomes invasifs suggérant que la polyploïdie est une anomalie clonale à caractéristique de progression tumorale (37, 60). Ces anomalies génétiques sont celles rencontrées au niveau des carcinomes bronchiolo-alvéolaires.

Carcinomes bronchiolo-alvéolaires non invasifs

La définition donnée par la classification de l'OMS en 1999 mise à jour en 2004 présente le carcinome bronchiolo-alvéolaire comme une lésion non invasive, en somme un carcinome *in situ* alvéolaire.

Le carcinome bronchiolo-alvéolaire est caractérisé par la croissance lépidique de cellules néoplasiques en rangée monocellulaire le long des structures alvéolaires pré-existantes sans aucune évidence d'invasion interstitielle, stromale, vasculaire ou pleurale (6). L'élargissement des murs alvéolaires par une fibrose est commune dans la variante non mucineuse. Lorsqu'il existe un collapsus alvéolaire, marqué par l'augmentation du tissu élastique dans des murs alvéolaires épaissis au centre de la lésion, la distinction entre un carcinome bronchiolo-alvéolaire et un adénocarcinome micro-invasif peut être difficile. Par opposition au collapsus, l'invasion est généralement caractérisée par une réaction stromale fibroblastique et myofibroblastique au sein de laquelle les cellules épithéliales dites invasives adoptent une disposition acineuse et présentent une augmentation significative du diamètre et des atypies cellulaires. Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires composés de cellules de Clara ou de cellules pneumonocytaires de type II ont de plus fortes chances de demeurer unicentriques que les adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires à cellules mucineuses. Ces derniers, à cellules cylindriques hautes, noyau basal et cytoplasme apical clair ressemblant à des cellules à gobelets, produisent un abondant mucus

dans les lumières alvéolaires (6). Leurs atypies cytologiques sont minimes, rendant leur reconnaissance cytologique aléatoire. Leur tendance à la diffusion aérogène est caractéristique avec la formation de nombreux nodules satellites à distance de la masse principale. Des consolidations extensives sont possibles jusqu'à des consolidations lobaires de type pseudo-pneumoniques. Par convention, les lésions à distance de la tumeur principale, même de quelques millimètres, offrant l'aspect de carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux sont considérées comme des lésions satellites (classées T4 dans le même lobe, M1 dans un autre lobe). Cependant, les formes pseudo-pneumoniques classiques sont toutes invasives associant un contingent bronchiolo-alvéolaire prédominant à des contingents invasifs, relevant alors du diagnostic d'adénocarcinome de type mixte (61).

Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires se présentent radiologiquement en tomodensitométrie haute résolution comme des opacités en verre dépoli, de même que les HAA et un certain nombre d'adénocarcinomes mixtes avec composante bronchiolo-alvéolaire prédominante. Cette opacité en verre dépoli est bien corrélée au caractère « lépidique » de la prolifération et à son composant bronchiolo-alvéolaire (85 %). De longue date il a été montré, par les études japonaises qui ont débuté le screening radiologique dès 1990, que les patients porteurs de lésions nodulaires associées à une opacité en verre dépoli bénéficiaient d'une plus longue survie (53, 62-64) (nodules non solides) par rapport à ceux qui présentaient une lésion partiellement solide ou solide. Aucun des patients offrant l'aspect radiologique en verre dépoli pur n'avaient de métastases ganglionnaires et tous bénéficiaient d'une longue survie (65, 66). Plus larges étaient les densités sur fond de verre dépoli, plus courte était la survie.

Sur le plan histopathologique, Noguchi en 1995 a clairement statué sur le devenir des carcinomes bronchiolo-alvéolaires purs n'excédant pas 2 cm (type A :sans collapsus ni zone d'invasion centrale) ou avec un simple collapsus (type B : avec collapsus, sans invasion) et ceux offrant une image radiologique de nodules partiellement solides avec cicatrices invasives centrales (type C). Les patients porteurs de petits carcinomes de types A et B qui correspondent au carcinome bronchiolo-alvéolaire selon l'OMS (2004) bénéficiaient d'une survie de 100 % à cinq ans, alors que dans le type C, avec une cicatrice invasive centrale et un composant BAC majoritaire (qui correspondent aux adénocarcinomes mixtes majoritairement BAC de l'OMS 2004), les patients n'excédaient pas 75 % de survie à cinq ans. Dans les types D, E, F qui correspondaient aux adénocarcinomes manifestement invasifs, mixtes, acineux, papillaires et solides, la survie à 5 ans restait inférieure à 50 %. Le type histologique a donc une importance capitale en ce qui concerne l'évolutivité des carcinomes bronchiolo-alvéolaires à condition qu'ils soient T1. Dans la catégorie des adénocarcinomes mixtes invasifs à composante bronchiolo-alvéolaire majoritaire (type C de Noguchi), de nombreux auteurs japonais ont tenté de discerner les facteurs indépendants du pronostic et de la survie, étant bien entendu qu'il s'agit de carcinomes bronchiolo-alvéolaires (BAC) dépourvus d'invasion pleurale ou vasculaire. Des études récentes suggèrent que des adénocarcinomes de moins de 3 cm. avec un composant bronchiolo-alvéolaire prédominant de plus de 75 %, une cicatrice centrale de moins de 5 mm sont des

carcinomes bronchiolo-alvéolaires avec invasion minime ou focale, et ont un pronostic identique à celui des carcinomes bronchiolo-alvéolaires purs non invasifs. Jusqu'à 20 % des adénocarcinomes identifiés et chirurgicalement traités sur les sites du screening pourraient appartenir à cette catégorie (67-73). Les paramètres histologiques qui semblent corréler avec un pronostic défavorable, une cicatrice représentant plus de 25 % du volume, plus de 10 % d'invasion dans la cicatrice, la présence de papilles secondaires ou de micropapilles à l'intérieur des lumières (71, 74, 75), un pléiomorphisme important avec une taille nucléaire excédant celle de 4 lymphocytes (76-78). Ces études essentiellement japonaises attendent confirmation par des études à échelle comparable aux États-Unis et en Europe. Si ces résultats s'avèrent validés dans les populations caucasiennes, ces critères de définition d'une maladie pré-invasive ou micro-invasive seront d'une importance capitale pour le traitement des patients. En effet, des études récentes (73) suggèrent qu'une résection limitée accompagnée de 1 cm minimal de parenchyme périnodulaire ou une segmentectomie seraient suffisante pour la curabilité du patient. Cette résection limitée ne peut être décidée qu'au vu d'un rapport diagnostique histopathologique reposant sur un échantillonage sérié et complet du nodule tumoral, une analyse de toutes les coupes par le pathologiste, notamment dans la zone cicatricielle. Cette approche prospective est d'un intérêt considérable, et rendrait la distinction entre l'HAA et le carcinome bronchiolo-alvéolaire avec collapsus ou micro-invasion moins critique dans de petites lésions (< 3 cm) qui pourraient être guéries par une résection limitée.

La présence d'un contingent de type carcinome bronchiolo-alvéolaire dans un adénocarcinome mixte indiquerait la sensitivité au Gefitinib (IRESSA) (79) ? Ce concept n'est pas totalement clarifié. Il s'avère que conformément à la nomenclature de l'OMS le terme de carcinome bronchiolo-alvéolaire ne correspond plus à celui qui a été employé par le passé, où des adénocarcinomes mixtes avec contingents bronchiolo-alvéolaires même minimes, voire des adénocarcinomes papillaires, ont été appelés carcinomes bronchiolo-alvéolaires. Il est actuellement bien établi que 95 % des patients qui répondent au Gefitinib sont porteurs d'un adénocarcinome mixte qui contient un contingent de carcinome bronchiolo-alvéolaire partiel et surtout présentent une mutation de l'EGF-récepteur qui active sa voie de signalisation d'aval, conduisant à l'accélération de la prolifération, la résistance à l'apoptose, l'invasion et la migration. 10 à 15 % des patients non sélectionnés sont porteurs d'un cancer non à petites cellules présentant une mutation de l'EGF-R tandis que cette mutation est présente dans 50 % des adénocarcinomes des patients non fumeurs et seulement 5 % des adénocarcinomes des patients fumeurs. Le risque majeur de mutation de l'EGF-R et de réponse au Gefitinib est lié au sexe (féminin), au non tabagisme (moins de 100 cigarettes/vie), à l'origine asiatique. 83 % des patients porteurs de la mutation de l'EGF-récepteur répondent au Gefitinib (mais pas 100 %) (79-81), et la réponse à l'IRESSA n'est pas constatée chez les patients ne présentant pas la mutation (81, 82). Une étude du panel de pathologistes de l'IASLC (Chairman : WD Travis) est engagée pour préciser le type histomorphologique des tumeurs des patients ayant répondu au Gefitinib dans les essais

cliniques de grande envergure. Le facteur prédictif le plus puissant pour la réponse à l'IRESSA demeure la mutation du récepteur à l'EGF (82).

Facteurs génétiques prédictifs

Une étude très remarquable des pertes d'allèles dans les adénocarcinomes de petite taille et les HAA a été conduite par microdissection de zones périphériques, centrales invasives, ou non invasives des adénocarcinomes de petite taille par Noguchi *et al.* (83) montrant une fraction de perte allélique croissante de la zone lépidique des CBA à la zone de collapsus central, à la zone invasive, suggérant très fortement une séquence temporelle selon laquelle les HAA sont les précurseurs des carcinomes bronchiolo-alvéolaires lesquels précèdent les adénocarcinomes mixtes. L'évolution des CBA se fait à terme vers les adénocarcinomes mixtes de mauvais pronostic, au prorata de l'accumulation et de la vitesse d'accumulation des lésions génétiques et moléculaires. Leur détection au niveau de biopsies partielles de ces lésions devraient autoriser dans un avenir proche leur classification histomoléculaire et les décisions thérapeutiques utiles.

Références

1. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM (1974). Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. Cancer 33: 256-70
2. Frost JK, Erozan YS, Gupta PK, Carter D (1983). Cytopathology. In: National Cancer Institute. Atlas of Early Lung Cancer, National Cancer Institute. Atlas of Early Lung Cancer, Igaku-Shoin: Tokyo
3. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PAJr (2001). Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. Clin Cancer Res 7: 5-22
4. Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M, Beckler PA (1965). Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. Acta Cytol 9: 413-23
5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E (1999). WHO Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd ed. Springer-Verlag: Berlin
6. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004
7. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, Drabkin HA, Dempsey EC, Kennedy TC, Prindiville S, Franklin WA (2000). Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer. Clin Cancer Res 6: 1616-25

8. Gotz M, Brunner P (1985). Micropapillomatosis of the bronchial basement membrane: pathogenesis and types. Zentralbl Allg Pathol 130: 375-81
9. Muller KM, Muller G (1983). The ultrastructure of preneoplastic changes in the bronchial mucosa. In: Current Topics of Pathology, Current Topics of Pathology, Springer Verlag: Berlin Heidelberg, pp. 233-63
10. Franklin WA (1994). Immunophenotypic changes associated with neoplastic transformation of human respiratory tract epithelium. Lung Cancer 5: 15-36
11. Kurie JM, Shin HJ, Lee JS, Morice RC, Ro JY, Lippman SM, Hittelman WN, Yu R, Lee JJ, Hong WK (1996). Increased epidermal growth factor receptor expression in metaplastic bronchial epithelium. Clin Cancer Res 2: 1787-93
12. Rusch V, Klimstra D, Linkov I, Dmitrovsky E (1995). Aberrant expression of p53 or the epidermal growth factor receptor is frequent in early bronchial neoplasia and coexpression precedes squamous cell carcinoma development. Cancer Res 55: 1365-72
13. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PAJr (2002). Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. Semin Oncol 29: 3-14
14. Anderson M, Sladon S, Michels R, Davidson L, Conwell K, Lechner J, Franklin W, Saccomanno G, Wiest J (1996). Examination of p53 alterations and cytokeratin expression in sputa collected from patients prior to histological diagnosis of squamous cell carcinoma. J Cell Biochem Suppl 25: 185-90
15. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll J.L, Moro D, Negoescu A, Brambilla C (1998). P53 mutant immunophenotype and deregulation of P53 transcription pathway (Bcl2, Bax, Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. Clin Cancer Res 4: 1609-18
16. Fontanini G, Calcinai A, Boldrini L, Lucchi M, Mussi A, Angeletti CA, Cagno C, Tognetti MA, Basolo F (1999). Modulation of neoangiogenesis in bronchial preneoplastic lesions. Oncol Rep 6: 813-7
17. Lantuejoul S, Constantin B, Drabkin H, Brambilla C, Roche J, Brambilla E (2003). Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F, and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. J Pathol 200: 336-47
18. Galateau-Salle FB, Luna RE, Horiba K, Sheppard MN, Hayashi T, Fleming MV, Colby TV, Bennett W, Harris CC, Stetler-Stevenson WG, Liotta L, Ferrans VJ, Travis WD (2000). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in bronchial squamous preinvasive lesions. Hum Pathol 31: 296-305
19. Bolon I, Brambilla E, Vandenbunder B, Robert C, Lantuejoul S, Brambilla C (1996). Changes in the expression of matrix proteases and of the transcription factor c-Ets-1 during progression of precancerous bronchial lesions. Lab Invest 75/1: 1-13

20. Tan DF, Huberman JA, Hyland A, Loewen GM, Brooks JS, Beck AF, Todorov IT, Bepler G (2001). MCM2--a promising marker for premalignant lesions of the lung: a cohort study. BMC Cancer 1: 6
21. Meert AP, Feoli F, Martin B, Verdebout JM, Mascaux C, Verhest A, Ninane V, Sculier JP (2004). Ki67 expression in bronchial preneoplastic lesions and carcinoma *in situ* defined according to the new 1999 WHO/IASLC criteria : a preliminary study. Histopathology 44, 47-53
22. Bennett WP, Colby TV, Travis WD, Borkowski A, Jones RT, Lane DP, Metcalf RA, Samet JM, Takeshima Y, Gu JR, Vahakangas KH, Soini Y, Paakko P, Welsh JA, Trump BF, Harris CC (1993). p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. Cancer Res 53: 4817-22
23. Martin B, Verdebout JM, Mascaux C, Paesmans M, Rouas G, Verhest A, Ninane V, Sculier JP (2002). Expression of p53 in preneoplastic and early neoplastic bronchial lesions. Oncol Rep 9: 223-9
24. Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, Moro D, Sturm N, Brambilla C, Brambilla E (2003) Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. Clin Cancer Res 9: 2195-03
25. Boers JE, Ten-Velde GPM, Thunnissen FBJM (1996). P53 in squamous metaplasia: a marker for risk of respiratory tract carcinoma. Am J Respir Crit Care Med 153: 411-16
26. Ponticiello A, Barra E, Giani E, Bocchino M, Sanduzzi A (2000). P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer : a prospective study. Eur Respir J 15: 547-52
27. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Lantuejoul S, Veyrenc S, Brambilla C (1999). Alterations of Rb pathway (Rb - P16^{INK4} - Cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. Clin Cancer Res 5: 243-50
28. Hiyama K, Ishioka S, Shirotani Y *et al.* (1995).Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in P53 and Rb. Oncogene 10: 937-44
29. Califano J, Ahrendt SA, Meininger G, Westra WH, Koch WM, Sidransky D (1996). Detection of telomerase activity in orale rinses from head and neck squamous cell carcinom patients. Cancer Res 56: 5720-22
30. Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, Rogers T, Lam S, Wistuba II, Milchgrub S, Srivastava S, Piatyszek MA, Shay JW, Gazdar AF (1997). Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. Cancer Res 57: 2373-77
31. Lantuejoul S, Soria JC, Lorimier P, Morat L, Veyrenc S, Brichon PY, Sabatier L, Brambilla C, Brambilla E (2004). Differential expression of telomerase reverse transcriptase (hTERT) in lung tumors. Br J Cancer 90: 1222-9
32. Lantuejoul S, Soria JC, Morat L, Lorimier P, Moro-Sibilot D, Sabatier L, Brambilla C, Brambilla E. Telomere shortening and telomerase reverse trasncriptase (hTERT) expression in preinvasive bronchial lesions. Clin Cancer Res 2005, in press

33. Wistuba II, Gazdar AF (2003). Characteristic genetic alterations in lung cancer. Methods Mol Med 74: 3-28
34. Wistuba II, Lam S, Behrens C, Virmani AK, Fong KM, LeRiche J, Samet JM, Srivastava S, Minna JD, Gazdar AF (1997). Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. J Nat Cancer Inst, 89:1366-73
35. Mao L, Lee JS, Kurie JM, Fan YH, Lippman SM, Lee JJ, Ro JY, Broxson A, Yu R, Morice RC, Kemp BL, Khuri FR, Walsh GL, Hittelman WN, Hong WK (1997). Clonal genetic alterations in the lung of current and former smokers. J Nat Cancer Inst, 89: 857-62
36. Lechner JF, Neft RE, Gilliland FD, Crowell RE, Auckley DH, Temes RT, Belinsky SA (1998). Individuals at high risk for lung cancer have airway epithelial cells with chromosome aberrations frequently found in lung tumor cells. In Vivo 12: 23-6
37. Zojer N, Dekan G, Ackermann J, Fiegl M, Kaufmann H, Drach J, Huber H (2000). Aneuploidy of chromosome 7 can be detected in invasive lung cancer and associated premalignant lesions of the lung by fluorescence *in situ* hybridisation. Lung Cancer 28: 225-35
38. Helfritzsch H, Junker K, Bartel M, Scheele J (2002). Differentiation of positive autofluorescence bronchoscopy findings by comparative genomic hybridization. Oncol Rep 9: 697-701
39. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Bryant D, Hung J, Minna JD, Gazdar AF (1999). Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. Oncogene 18: 643-50
40. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Mele G, Milchgrub S, Girard L, Fondon JWI, Garner HR, McKay B, Latif F, Lerman MI, Lam S, Gazdar AF, Minna JD (2000). High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. Cancer Res 60: 1949-60
41. Park IW, Wistuba II, Maitra A, Milchgrub S, Virmani AK, Minna JD, Gazdar AF (1999). Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. J Natl Cancer Inst 91: 1863-68
42. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E, Baylin SB, Herman JG (1998). Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. Proc Natl Acad Sci U S A 95: 11891-6
43. Thiberville L, Payne P, Vielkinds J, LeRiche J, Horsman D, Nouvet G, Palci B, Lam S (1995). Evidence of cumulative gene losses with progression of premalignant epithelial lesions to carcinoma of the bronchus. Cancer Res 55: 5133-39
44. Kim H, Kwob YM, Kim JS, Lee H, Park JH, Shim YM, Han J, Park J, Kim DH (2004). Tumor-specific methylation in bronchial lavage for the early detection of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 22(12): 2363-70

45. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gilliand FD, Baylin SB, Herman JG, Belinsky SA (2000). Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. Cancer Res 60: 5954-58
46. Venmas BJW, van Boxem TJM, Smit E, Postmus PE, Sutedja TG (2000). Outcome of bronchial carcinoma *in situ*. Chest, 117: 1572-6
47. Bota S, Auliac JB, Paris C, Metayer J, Sesboüé R, Nouvet G, Thiberville L (2001). Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma *in situ* using fluorescence endoscopy. Am J Respir Crit Care Med, 164: 1688-93
48. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM (2001). Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. Chest, 120: 26-31
49. Moro-Sibilot D, Fievet F, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverrière MH, Brambilla E, Brambilla C (2004). Clinical prognostic indicators of high grade pre-invasive bronchial lesions. Eur Respir J, 24: 1-6
50. Chapman AD, Kerr KM (2000). The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. Br J Cancer 83: 632-6
51. Kawakami S, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, Honda T, Hasegawa M, Wang JC (2001). Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: correlation between high-resolution CT findings and histopathologic features. Eur Radiol 11: 811-4
52. Kushihashi T, Munechika H, Ri K, Kubota H, Ukisu R, Satoh S, Motoya H, Kurashita Y, Soejima K, Kadokura M (1994). Bronchioloalveolar adenoma of the lung: CT-pathologic correlation. Radiology 193: 789-93
53. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Kusunoki Y, Nakayama T, Imamura F (2002). Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. Ann Thorac Surg 73: 386-92
54. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A (2002). Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics. J Comput Assist Tomogr 26: 323-9
55. Westra WH, Baas IO, Hruban RH, Askin FB, Wilson K, Offerhaus GJ, Slebos RJ (1996). K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasias of the human lung. Cancer Res 56: 2224-8
56. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H (1999). Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. Am J Clin Pathol 111: 610-22
57. Slebos RJ, Baas IO, Clement MJ, Offerhaus GJ, Askin FB, Hruban RH, Westra WH (1998). p53 alterations in atypical alveolar hyperplasia of the human lung. Hum Pathol 29: 801-8
58. Kohno H, Hiroshima K, Toyozaki T, Fujisawa T, Ohwada H (1999). p53 mutation and allelic loss of chromosome 3p, 9p of preneoplastic lesions in patients with non small cell lung carcinoma. Cancer 85: 341-7

59. Yamasaki M, Takeshima Y, Fujii S, Kitaguchi S, Matsuura M, Tagawa K, Inai K (2000). Correlation between genetic alterations and histopathological subtypes in bronchiolo-alveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Pathol Int 50: 778-85

60. Niho S, Yokose T, Suzuki K, Kodama T, Nishiwaki Y, Mukai K (1999). Monoclonality of atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Am J Pathol 154: 249-54

61. Wislez M, Massiani MA, Milleron B, Souidi A, Carette MF, Antoine M, Cadranel J (2003). Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung. Chest 123: 1868-77

62. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Mano M, Nakayama T (2001). Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. Lung Cancer 33: 17-25

63. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, Kasai T, Haratake J, Urayama H (2002). Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. Ann Thorac Surg 73: 1071-5

64. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, Aoki T, Koizumi N, Umezu H, Hayashi J (2001). Early results of a prospective study of limited resection for bronchio-loalveolar adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 71: 971-4

65. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R (2002). "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. Ann Thorac Surg 74: 1635-9

66. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Saito A, Haniuda M, Kadoya M (2003). High-resolution CT features: prognostic significance in peripheral lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma components. Respiration 70: 36-42

67. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, Nishiwaki Y (2000). Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 69: 893-7

68. Teraski H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, Hayabuchi N, Hirohashi S (2003). Lung adenocarcinoma with mixed bronchiolo-alveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. Am J Surg Pathol 27: 937-51

69. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki Y, Sasaki S, Ochiai A (2000). Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. Lung Cancer 29: 179-88

70. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe SI, Suzuki K, Tsuchiya R, Maeshima AM, Matsuno Y, Asamura H (2004). Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung. Histopathological minimal invasion and prognosis. Am J Surg Pathol 28: 198-2006

71. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y (1995). Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 75: 2844-52

72. Maeshima AM, Niki T, Maeshima A, Yamada T, Kondo H, Matsuno Y (2002). Modified scar grade: a prognostic indicator in small peripheral lung adenocarcinoma. Cancer 95: 2546-54

73. Ishiwa N, Ogawa N, Shoji A, Maehara T, Hayashi Y, Takanashi Y, Yazawa T, Ito T (2003). Correlation between lymph node micrometastasis and histologic classification of small lung adenocarcinomas, in considering the indication of limited surgery. Lung Cancer 39: 159-64

74. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, Ishikawa Y (2003). Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. Am J Surg Pathol 27: 101-9

75. Silver SA, Askin FB (1997). True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol 21: 43-51

76. Colby TV, Koss M, Travis WD (1995). Tumors of the Lower Respiratory Tract. 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC

77. Swinson DE, Jones JL, Richardson D, Cox G, Edwards JG, O'Byrne KJ (2002). Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables. Lung Cancer 37: 235-40

78. Minami Y, Matsuno Y, Iijima T, Morishita Y, Onizuka M, Sakakibara Y, Noguchi M. Prognostication of small-sized primary pulmonary adenocarcinoma by histopathological and karyometric analysis. Lung Cancer 2005, in press

79. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, Krug LM, Pao W, Rizvi N, Pizzo B, Tyson L, Venkatraman E, Ben-Porat L, Memoli N, Zakowski M, Rusch V, Heelan RT (2004). Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to Gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 22(6): 1103-8

80. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA (2004). Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med 350(21): 2129-39

81. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M (2004). EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. Science 304(5676): 1497-500

82. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H (2004). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. PNAS, 101(36):13306-11

83. Aoyagi Y, Yokose T, Minami Y, Ochiai A, Iijima T, Morishita Y, Oda T, Fukao K, Noguchi M (2001). Accumulation of losses of heterozygosity and multistep carcinogenesis in pulmonary adenocarcinoma. Cancer Res, 61: 7950-4

Traitement des lésions micro-invasives

J.-M. Vergnon

La justification d'un traitement précoce du cancer bronchique est, bien sûr, la prévention des évolutions vers un stade plus invasif pour assurer un taux de guérison optimal. Ce traitement doit être proposé dès les stades *in situ*, et même dès le stade de dysplasie sévère. En effet, au stade *in situ*, en absence de traitement, l'évolution est presque constante vers le cancer invasif (1, 2) et une proportion importante de dysplasies sévères prend le même chemin (2, 3). Le traitement du cancer bronchique au stade précoce peut utiliser deux grands moyens : un abord chirurgical ou un traitement local.

Le traitement chirurgical paraît de prime abord le traitement de référence et devrait obtenir au minimum un taux de guérison à cinq ans de plus de 80 % comme pour les autres stades I. Les séries anciennes rapportées, assez courtes, proposaient des amputations larges, jusqu'à la pneumonectomie avec des résultats irréguliers de 50 à 91 % à cinq ans (4, 5) et de seulement 10 % à dix ans dans l'un d'entre eux (4). Des séries plus récentes peuvent proposer des résections plus limitées (6, 7, 8), mais montrent également des résultats décevants (7, 8). La survie à cinq ans est lourdement grevée par les décès de cause non néoplasique.

Les arguments pour le traitement chirurgical découlent de son caractère radical, de la vérification sur pièce de la profondeur de l'atteinte, et de la vérification par curage de l'absence d'atteinte ganglionnaire. Ce choix peut être critiqué sur de nombreux points. Une des caractéristiques de ces tumeurs est leur multifocalité (entre 10 et 20 % de tumeurs synchrones) avec un taux de tumeur métachrone de 4 à 5 % par an dans le suivi (9, 10, 11). Ces caractéristiques poussent donc à une épargne maximale du parenchyme pulmonaire pour préserver les possibilités chirurgicales en cas de tumeur ultérieure plus invasive. Le terrain des patients, particulièrement fragile, limite l'approche chirurgicale. Le tabagisme constant induit de lourds antécédents cancéreux (cancérisation de champ) et une grande fréquence de broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Ainsi, dans un travail récent, 40 à 50 % des patients avaient des antécédents de cancers ORL ou bronchique et la moitié une BPCO sévère (7). Dans notre travail (12), ce chiffre

était de 42 %. La recherche de l'atteinte ganglionnaire n'apparaît pas forcément nécessaire : elle est globalement très faible pour l'ensemble des cancers radio-occultes (5 %) et est exclue pour des cancers de moins de 3 mm de profondeur et de moins de 1 cm d'extension en surface (13, 14, 15), ce qui est le cas des lésions *in situ* et micro-invasives. L'élément majeur en faveur de la chirurgie est l'analyse objective de l'extension en profondeur des lésions. Cet argument peut être contesté de diverses manières. Il existe une relation assez étroite entre extension en surface et en profondeur (13-15). Jusqu'à 1 cm d'extension en surface au niveau des gros troncs, les tumeurs ne pénètrent pas à plus de 3 mm. Les séries publiées de cancers traités endoscopiquement montrent des résultats curatifs satisfaisants, alors même que l'évaluation en profondeur n'était basée que sur l'aspect endoscopique et tomodensitométrique, et sur les biopsies bronchiques. Un tel résultat suppose que l'évaluation était donc correcte. Actuellement, l'échoendoscopie permet d'évaluer très précisément la pénétration d'une tumeur dans la paroi bronchique pour proposer ainsi le traitement le plus adapté (16, 17).

L'endoscopie interventionnelle est la seconde voie thérapeutique. Elle découle des critiques formulées pour la chirurgie. Le cancer bronchique naît dans 60 % des cas au niveau des gros troncs bronchiques accessibles à l'endoscopie. L'augmentation de fréquence des adénocarcinomes, de localisation plus périphérique, va cependant probablement réduire à moyen terme cet accès. L'abord endoscopique de première intention est maintenant largement proposé aussi bien en France (18) qu'aux États-Unis (19).

De façon globale, les lésions traitables doivent être de petite taille (< 1,0 cm), bien limitées et entièrement visibles lors de l'endoscopie (10). Le traitement endoscopique de ces lésions impose, d'une part, une technique d'action volumique plus qu'axiale pour agir en profondeur dans la paroi et, d'autre part, une technique qui épargne l'armature bronchique pour éviter tout risque de perforation et limiter le risque de sténose résiduelle. Parmi les méthodes disponibles que nous allons détailler, la cryothérapie, la thermocoagulation à haute fréquence, la photothérapie dynamique et la curiethéraphie à haut débit répondent à ces objectifs. Le laser Nd-YAG d'action axiale et non sélective ne devrait pas être un bon candidat pour ces traitements. Néanmoins, entre des mains très entraînées, il peut donner d'excellents résultats (20). Sergio Cavaliere a, en effet, traité par laser 38 carcinomes *in situ* chez 28 patients. 18 patients ont pu être suivis (médiane de vingt-deux mois) sans récidive de 24 tumeurs.

Enfin, les biopsies multiples à la pince ont donné parfois, dans quelques observations isolées de bons résultats.

La cryothérapie se présente comme une méthode quasi idéale dans le traitement des lésions au stade précoce. Le froid produit par l'expansion brutale d'un gaz comprimé, le protoxyde d'azote, entraîne une nécrose complète, sélective et retardée des cellules tumorales au sein de la paroi bronchique sans action négative sur le tissu collagène ou élastique et donc sans aucun risque de sténose ou de perforation (21). La profondeur d'action de 3 à 4 mm est suffisante pour le traitement des lésions micro-invasives. La méthode est peu onéreuse, sans effet secondaire notable et est applicable avec des sondes souples ou rigides. Néanmoins, les sondes souples

sont de flexibilité insuffisante pour l'accès aisé à certaines localisations apicales. Dans la série multicentrique française totalisant 35 patients et 44 lésions au stade précoce, 91 % des lésions étaient stérilisées à un an et 72 % à trois ans (12). Les figures 1a et 1b montrent le traitement d'un carcinome *in situ* de la pyramide basale droite vu en lumière blanche et en autofluorescence (système Wolf).

La thermocoagulation à haute fréquence est également une méthode très efficace. Peu onéreuse, d'action immédiate, elle est servie par des sondes extrêmement souples de 2 mm passant dans tous les endoscopes. Ceux-ci doivent être isolés. Il est nécessaire d'utiliser la coagulation douce (30 W), des impacts brefs et non circonférentiels, pour éviter les sténoses résiduelles (22, 23), car la méthode est non sélective et peut endommager l'armature cartilagineuse. La profondeur d'action de la méthode dépend de la puissance de la sonde et du temps de contact, mais elle dépasse 3 mm après cinq secondes à 30 W. Cette méthode est maintenant largement diffusée depuis les travaux de l'équipe de Tom Sutedja (7, 10, 22, 24, 25). Le contrôle tumoral est obtenu dans 80 % des cas environ. La méthode endoscopique fait jeu égal avec la chirurgie, mais avec un coût trois fois moindre (10) Les figures 2a, 2b et 2c illustrent cette méthode à partir d'un carcinome micro-invasif de la lobaire inférieure droite.

La thérapie photodynamique est une méthode excellente, mais coûteuse, qui nécessite un double laser et des photosensibilisants. La concentration du photosensibilisant paraît plus intense dans le tissu tumoral ce qui permet un traitement un peu plus sélectif. La pénétration de la lumière atteint environ 5 mm et sa diffusion en surface permet le traitement de lésions un peu plus extensives qu'avec les deux méthodes citées plus haut. Une sténose cicatricielle est possible avec une fibrose pariétale plus intense que celle observée après thermocoagulation (25). Le sensibilisant actuel de référence est le Photofrin®. De nombreux travaux ont été rapportés avec cet agent. En analyse type « evidence based medicine », la thérapie photodynamique est de ce fait la méthode de référence alternative à la chirurgie (19). L'analyse récente de la littérature (19) montre que la stérilisation de la tumeur est obtenue en moyenne dans 75 % des cas avec une récidive locale dans 30 % des cas. Certaines séries signalent un taux de récidive à 2 ans qui dépasse 50 % (26, 27). Le problème est l'effet photosensibilisant prolongé de quatre à huit semaines du Photofrin® qui impose des protections contre la lumière vive pour cette période. D'autres photosensibilisants ont été proposés comme l'ALA (28) ou le Npe6 (29).

La curiethérapie à haut débit utilise une source d'Irridium 192 circulant dans un cathéter vecteur. Elle permet une irradiation efficace des parois bronchiques et des régions péri-bronchiques. sur une épaisseur dépassant 1 cm. Habituellement, de trois à six séances sont réalisées à une semaine d'intervalle sous fibroscope, mais les méthodes de traitement (doses par séances, nombre de séances) sont différentes d'une équipe à l'autre (30). La méthode est onéreuse et peut entraîner des nécroses bronchiques, des hémoptysies ou des sténoses (30). Ces sténoses sont fréquentes malgré l'utilisation de manchons de protection (30, 31), mais c'est la seule technique qui permet de traiter toute l'épaisseur de la paroi bronchique et au-delà (lésions envahissant le cartilage et au-delà). À ce stade, le risque d'extension ganglionnaire n'est pas négligeable et la méthode doit être réservée alors, à notre

point de vue, aux patients inopérables. L'efficacité de la curiethérapie a été testée en action curative dans plusieurs séries (30-33). La comparaison des résultats avec les autres techniques endoscopiques est cependant difficile car ces séries compilent des lésions radiologiquement occultes, mais aussi bien *in situ*, micro-invasives ou invasives. Néanmoins, le résultat à court terme est excellent (jusqu'à 95 % de contrôle) mais la survie à deux ans reste, là aussi, modeste, 68 % à deux ans, par exemple, même pour des cancers *in situ* dans la dernière publication de l'équipe nancéenne (30).

En conclusion, le choix thérapeutique dans le cancer au stade précoce est conditionné par une affection souvent multifocale et récidivante, véritable maladie dégénérative diffuse de la muqueuse survenant chez des patients très fragiles. Dans ce contexte, la chirurgie doit faire la place à l'endoscopie interventionnelle. Celle-ci est guidée par une évaluation précise de l'extension en surface et en profondeur grâce à l'autofluorescence et à l'échoendoscopie. Des méthodes simples comme la cryothérapie ou la thermocoagulation permettent d'obtenir d'excellents résultats immédiats (> 80 %) sur des lésions superficielles. La photothérapie dynamique et surtout la curiethérapie peuvent traiter des lésions plus invasives (> 3 mm d'extension), mais avec une tolérance, une complexité et un prix totalement différents. Toutes ces méthodes, y compris la chirurgie, imposent un contrôle régulier et prolongé (tous les six mois et au moins cinq ans) de l'arbre bronchique pour dépister l'apparition d'une tumeur métachrone.



Figure 1a - Cryothérapie avec une sonde rigide d'un carcinome *in situ* invisible en lumière blanche. L'onde de froid, bien visible sous forme du glaçon, diffuse au-delà de l'éperon.



Figure 1b - Même aspect en fluorescence. Le carcinome *in situ* apparaît clairement en rouge, ce qui permet une cryothérapie précise de toute la tumeur.

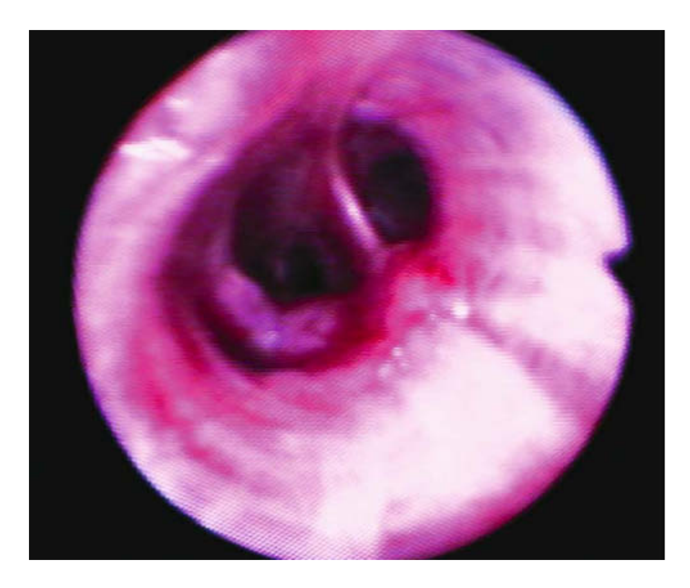


Figure 2a - Carcinome micro-invasif infiltrant de la pyramide basale droite avec atteinte de l'éperon de la bronche B* en arrière.

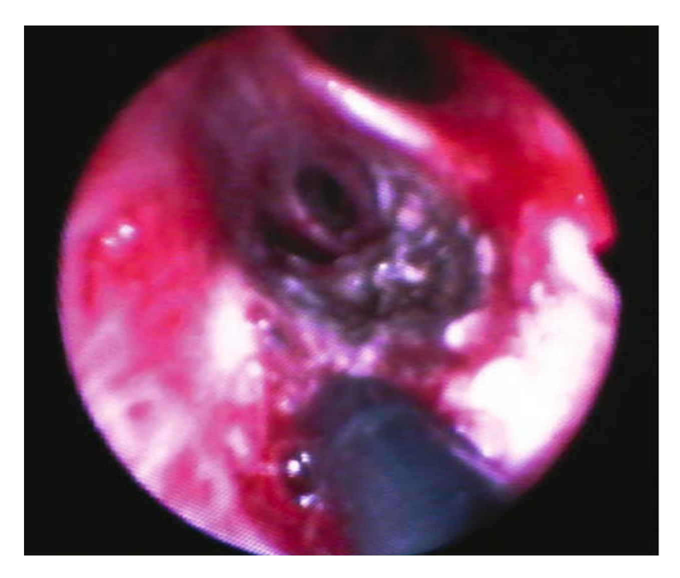


Figure 2b - Situation pendant la thermocoagulation réalisée au fibroscope conventionnel. La sonde est dans la bronche postérieure B*.

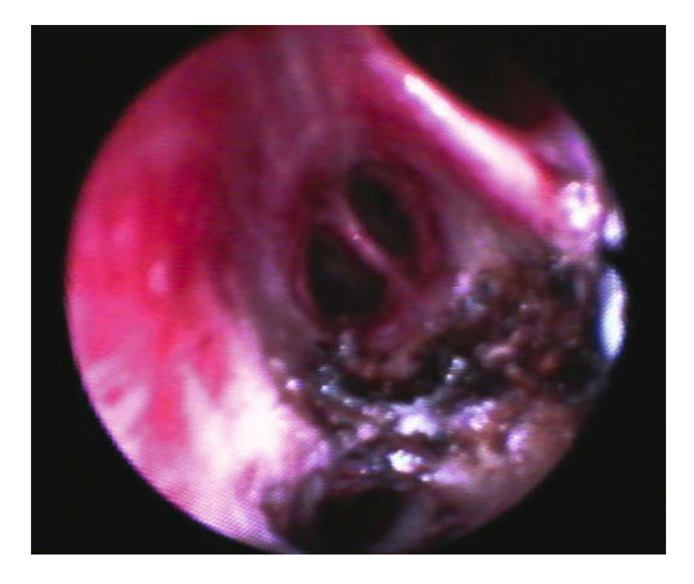


Figure 2c - Fin de traitement. La tumeur a été totalement détruite avec un traitement cependant circonférentiel de la bronche postérieure B* et donc un risque de sténose à ce niveau.

Références

1. Venmans BJW, van Boxem TJM, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG (2000) Outcome of bronchial carcinoma *in situ*. Chest 117: 1572-6
2. Bota S, Auliac JB, Paris C, Métayer J, Sesboüé R, Jouvet G, Thiberville L (2001) Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma *in situ* using fluorescence endoscopy. Am J Respir Crit Care Med 164: 1688-93
3. Moro-Sibilot D, Fievet F, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverrière MH, Brambilla E, Brambilla C (2004) Clinical prognostic indicators of high-grade pre-invasive bronchial lesions. Eur Respir J 24: 24-9
4. Woolner L B, David E, Fontana R S *et al.* (1970) *in situ* and early invasive bronchogenic carcinoma: Report of 28 cases with postoperative survival data. J Thorac Cardiovasc Surg 60: 275-90
5. Mason MK, Jordan JW (1982) Outcome of carcinoma *in situ* and early invasive carcinoma of the bronchus. Thorax 37: 453-56
6. Nagamoto N, Saito Y, Sato M *et al.* (1993) Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma *in situ* of the bronchus. Am J Surg Pathol 17: 1234-43
7. Pasic A, Broks HAP, Vonk Noodegraaf A, Paul RMA, Postmus PE, Sutedja TG (2004) Cost-effectiveness of early interventions :comparison between intraluminal bronchoscopic treatment and surgical resection for T1N0 lung cancer patients. Respiration 71: 391-6
8. Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno G (2000) Five year survival and later outcome of patients with X-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. Lung Cancer 30: 1-7
9. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sanderson DR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Piehler JM, Taylor WF (1984) Roentgenographically occult lung cancer :pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. Mayo Clin Proc 59: 453-66
10. Van Boxem TJ, Venmans BJ, Postmus PE, Sutedja TG (1999) Curative endobronchial therapy in early-stage non-small cell lung cancer. Journal of bronchology 6:198-206
11. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Roufosse C, Sculier JP, Ninane V (2000) Synchronous roentgengraphically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. Chest 117: 779-85
12. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon J-M (2001) Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. Chest 120: 26-31
13. Nagamoto N, Saito Y, Ohta S *et al.* (1989) Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. Am J Surg Pathol 13: 1009-13

14. Nagamoto N, Saito Y, Sato M *et al.* (1993) Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma *in situ* of the bronchus. Am J Surg Pathol 17: 1234-43

15. Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K *et al.* (1994) Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. Cancer 74: 3113-7

16. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S *et al.* (1999) Assessement of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of trachéo-bronchite tumor invasion. Chest 115:1500-6

17. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N (2002) Endobronchial ultrasonography in the assessement of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. Am J Respir Crit Care Med 165: 832-7

18. Vergnon JM, Vaylet F (2002) Endoscopie interventionnelle In : Standards, options et recommandations (SOR) 13, John Libbey Eurotext: cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules : 154-62

19. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM (2003) Treatment of early stage non small cell lung cancer. Chest 123: 176S-80S

20. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C (2002) Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheo-bronchial tumors. Journal of Bronchology 9: 90-5

21. Vergnon JM, Mathur P (1999) Cryotherapy in interventional bronchoscopy. Progress in Respiratory Research, vol. 30, CT Bolliger editor, S. Karger AG.

22. Van Boxem TJM, Westerga J, Venmans BJW *et al.* (2000) Tissue effects of bronchoscopic electrocautery. bronchoscopic appearance and histologic changes of bronchial wall after electrocautery. Chest 117: 887-91

23. Verkindre C, Brichet A, Maurage CA *et al.* (1999) Morphological changes induced by extensive endobronchial electrocautery. Eur Respir J. 14: 796-9

24. Van Boxem T, Venmans B, Schramel F, Van Mourik J, Golding R, Postmus P, Sutedja T (1998) Radiographically Occult Lung Cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: A pilot study of a simple and inexpensive technique. Eur Respir J 11:169-72

25. Van Boxem AJM, Westerga J, Venmans BJW, Postmus PE, Sutedja G (2001) Photodynamic therapy, Nd-YAG laser and electrocautery for treating early-stage intraluminal cancer :which to choose? Lung Cancer 31: 31-6

26. Kato H (1998) Photodynamic therapy for lung cancer - A review of 19 years' experience. J Photochem Photobiol B: Biology 42: 96-9

27. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Okunaka T (1993) Photodynamic therapy (PDT) in early stage lung cancer. Lung Cancer 9: 287-94

28. AwadhN, MacAulay C, Lam S. (1997) detection and treatment of superficiel lung cancer by using delta-aminolevulinic acid: a preliminary report. Journal of Bronchology 4: 13-7

29. Kato H, Furukawa K, Sato M *et al.* (2003) Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-l-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficiel squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer 42:103-11
30. Lorchel F, Spaeth D, Scheid P, Aletti P, Thariat J, Peiffert D. (2003) Curietherapie à haut débit de dose exclusive : un traitement curatif pour les petites tumeurs T1NO invasives et *in situ* endobronchiques. Rev Mal Respir 20: 515-20
31. Taulelle M, Chauvet B, Vincent P, Félix-Faure C, Buciarelli B, Garcia R, Brewer Y, Reboul F (1998) High dose rate endobronchial brachytherapy: results and complications in 189 patients. Eur Respir J 11:162-8
32. Tredaniel J, Hennequin C, Zalcman G, Walter S, Homasson JP, Maylin C, Hirsch A. (1994) Prolonged survival after high dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. Chest 105: 767-77
33. Perol M, Caliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, Ardiet JM (1997) Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose rate brachytherapy. Chest 111: 1417-23

Mise en page : Graficoul'Eure (27)
Achevé d'imprimer en janvier 2005